

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1953-1954 — N° 143

LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES ACQUIS

**Etude Clinique et Immunologique
à propos de 28 observations**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 JUIN 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LEJEUNE Edouard

Né le 12 Août 1924 à FERRIÈRE-LA-GRANDE (Nord)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1954

LEJEUNE (Edouard)

Les syndromes hémolytiques acquis.

Etude clinique et immunologique
à propos de 28 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1954. In-8, 248 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1953-1954*
N° 143)

LEJEUNE (Edouard)

Les syndromes hémolytiques acquis.

Etude clinique et immunologique
à propos de 28 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1954. In-8, 248 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1953-1954*
N° 143)

LEJEUNE (Edouard)

Les syndromes hémolytiques acquis.

Etude clinique et immunologique
à propos de 28 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1954. In-8, 248 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1953-1954*
N° 143)

LEJEUNE (Edouard)

Les syndromes hémolytiques acquis.

Etude clinique et immunologique
à propos de 28 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1954. In-8, 248 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1953-1954*
N° 143)

LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES ACQUIS

ÉTUDE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

A PROPOS DE 28 OBSERVATIONS

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....
Doyen.....
Assesseur.....

MM. J. LEPINE
HERMANN
GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAYRE,
LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	REBATTU
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Bayrouth
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSEBRAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAIT
Hygiène.....	SOHIER
Biologie médicale.....	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.
Botanique et cryptogemie.....	NETIEN

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Chimie organique et Toxicologie.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physique biologique.....	MM. BERGER	Bactériologie.....	MM. A. BERTOYE
Parasitologie.....	COUDERT	Physiologie.....	CHATONNET
Parasitologie.....	ROMAN	Physiologie.....	CIER
Histologie.....	TUSQUES	Biochimie médicale.....	R. CREYSSEL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. BRUN	Obstétrique.....	MM. BROCHIER
Pathologie médicale.....	M. GIRARD	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale.....	P. GIRARD		MATHIEU
Pathologie médicale.....	JEUNE	Anatomie pathologique..	A. GUICHARD
Pathologie médicale.....	VACHON	Anatomie.....	M. LATARJET
Pathologie médicale.....	GALY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie médicale.....	GONIN	Oto-rhino-laryngologie ..	MAYOUX
Pathologie chirurgicale..	BERARD	Ophtalmologie.....	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale..	DARGENT	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale..	DESJACQUES	Dermato-syphiligraphie ..	THIERS
Pathologie chirurgicale..	LABRY	Médecine légale.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale..	MANSUY		
Pathologie chirurgicale..	A. TRILLAT	CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ	
Pathologie chirurgicale..	GUILLET	Hygiène.....	BENAZET
Orthopédie.....	J. MARION		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. P. CROIZAT, Président ; P. RAVAUULT, A. GUICHARD, A. VACHON, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1953-1954 — N° 143

LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES ACQUIS

**Etude Clinique et Immunologique
à propos de 28 observations**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 JUIN 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LEJEUNE Edouard

Né le 12 Août 1924 à FERRIÈRE-LA-GRANDE (Nord)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1954



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

Ce travail leur est dédié en témoignage de ma grande affection et de mon ardente reconnaissance.

A MON FRÈRE

Il a toujours été pour moi le meilleur des amis. Parvenu au terme de ses études qu'il trouve ici tous mes vœux de réussite et de bonheur.

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553217_0056

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Deux semestres passés dans son service nous ont fait apprécier la gentillesse de son accueil, l'étendue de sa culture et la finesse de son esprit. Sa grande bonté envers les malades fait notre admiration autant que l'élégante simplicité avec laquelle il sait exposer les problèmes pathologiques les plus complexes.

Qu'il trouve dans ce travail, qu'il nous a fait l'honneur de nous confier, un témoignage de notre gratitude et de notre respectueux dévouement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur P. RAVALT

Nous avons eu la chance de pouvoir terminer notre Internat dans sa Clinique. Nous avons gardé de ce semestre un souvenir inoubliable.

L'extraordinaire activité de son service est le plus beau témoignage du dynamisme qu'il imprime à chacun dans une atmosphère d'indulgente compréhension et d'amicale bienveillance.

La grande clarté de son enseignement, la rigueur avec laquelle il procède à l'interrogatoire et à l'examen clinique du malade, font notre admiration.

Nous sommes fier de la confiance qu'il nous a témoignée et c'est pour nous une grande joie que de pouvoir continuer à travailler sous sa direction.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé A. GUICHARD

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre Juge, bien que nous n'ayons pas eu la chance d'avoir été son élève au cours de notre Internat.

Il nous a confié une des plus belles observations de ce travail et a bien voulu nous faire profiter pour son élaboration de sa grande expérience de l'Anatomie Pathologique.

La richesse de sa culture, le dynamisme et la précision de sa pensée nous ont enthousiasmé.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre sincère admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé A. VACHON

Nous lui devons beaucoup. Nous n'avons pas oublié les matinées des Charpennes où, externe, nous avons bénéficié de son enseignement clair et élégant. Le déjeuner nous réunissait autour d'une table animée où nos enthousiasmes juvéniles faisaient naître d'ardentes discussions qu'il arbitrait avec une souriante indulgence.

Nous avons eu la chance d'être ensuite son Interne dans son service de l'Antiquaille et nous avons retrouvé avec joie l'affabilité de son accueil et la richesse de son enseignement.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur L. REVOL

Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse qui lui est particulièrement cher. Sa parfaite connaissance des problèmes de l'hémolyse, ses conseils précis et ses encouragements amicaux nous ont été une aide fort précieuse.

De nombreux semestres passés à son contact nous ont fait apprécier la clarté de son esprit et sa bienveillante simplicité.

Nous sommes fier d'être son élève et espérons que ce travail ne décevra pas la confiance qu'il nous a accordée.

A Monsieur le Docteur M. PLAUCHU

Médecin des Hôpitaux

Nous avons gardé un très grand souvenir du semestre passé dans son service. Son dynamisme, sa bonté et son enthousiasme nous ont séduit. Nous lui exprimons toute notre gratitude pour la gentillesse avec laquelle il a bien voulu nous faire profiter de sa grande compétence dans le domaine de l'Anatomie pathologique.

A Monsieur le Docteur Jean FAVRE-GILLY

Après avoir été notre Conférencier d'Externat et d'Internat, il a bien voulu nous faire profiter de son expérience hématologique et nous conseiller au début de ce travail. Qu'il soit assuré de notre amicale gratitude.

A MES AMIS

Les Docteurs P. MOREL, R. CREYSSEL, BRIZARD
et A. JOUVENCEAUX, Mlle FAURE, MM. PAYEN, DONIKIAN,
BEN SIMON
et à tous les Membres du Service du Professeur Croizat
et du Centre de Transfusion

dont nous avons mis à contribution la gentillesse
amicale et la compétence pour l'élaboration de
ce travail.

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MM. les Docteurs J. GAILLARD, J. FAVRE-GILLY,
J. DURANT, T. DUBOST et R. CHABANON

A MON CONFÉRENCIER DE MÉDICAT

Monsieur le Docteur Paul GUINET
Médecin des Hôpitaux

A MES ÉLÈVES DE CONFÉRENCE D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT
A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

Monsieur le Professeur P. SANTY

Monsieur le Professeur Agrégé M. DARGENT

Monsieur le Professeur L. TAVERNIER (in memoriam)

Monsieur le Professeur P. ROCHET

Monsieur le Professeur E. POLLOSSON

Monsieur le Professeur Agrégé A. VACHON

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Internat :

Monsieur le Docteur L. REVOL

Monsieur le Professeur A. JOSSERAND (2 semestres)

Monsieur le Professeur A. DUFOURT

Monsieur le Docteur M. PLAUCHU

Monsieur le Professeur Agrégé A. VACHON

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Monsieur le Professeur P. RAVAUT

INTRODUCTION

L'étude des anémies hémolytiques acquises a bénéficié au cours des cinq dernières années des progrès des techniques immunologiques et des possibilités thérapeutiques nouvelles offertes par l'avènement de l'A.C.T.H. et de la Cortisone.

Faire le diagnostic d'anémie hémolytique acquise correspondait le plus souvent jusqu'à ces dernières années, à s'apprêter à de graves déceptions thérapeutiques; si le traitement actuel n'est pas sanctionné dans tous les cas par des résultats excellents, il a cependant transformé le pronostic de l'affection.

Dans ces conditions il devient très important de tout mettre en œuvre pour diagnostiquer ces états hémolytiques acquis, afin de les faire bénéficier d'un traitement adéquat.

De nombreuses techniques ont été proposées pour étudier les conséquences et les causes de l'hémolyse; c'est à l'étude critique de ces différentes méthodes et des possibilités thérapeutiques actuelles que nous nous attacherons particulièrement dans ce travail, qui sera en même temps un prétexte à une revue générale de la question des syndromes hémolytiques acquis.

Cette étude est basée sur 28 cas d'anémie hémolytique acquise que nous avons pu observer au cours de ces quatre dernières années dans le service du Professeur Croizat. Nous y avons joint un certain nombre d'observations que le Professeur Ravault, le Professeur Levrat, le Docteur Guichard, le Docteur Vachon et le Docteur Plauchu ont eu l'amabilité de nous confier.

Nous avons exclu du cadre de cette étude les anémies hémolytiques du nouveau-né, et les accidents transfusionnels, qui sont également des syndromes hémolytiques acquis, mais qui posent des problèmes différents.

Nous y avons compris, bien entendu, les syndromes hémolytiques acquis de l'enfance, dont cependant nous avons peu d'observations, du fait du recrutement d'adultes des différents services où nous avons récolté nos documents.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les syndromes hémolytiques sont nés tardivement du démembrement des anémies, des ictères et des hémoglobinuries.

Au XIX^e siècle, on ne les connaît pour ainsi dire pas ; seule est décrite par Harley, en 1864, l'hémoglobinurie paroxystique à frigore et tout au plus les observations de Van Lair et Masius (1871), de Murchison (1877), préfigurent-elles les ictères hémolytiques congénitaux.

1° Période d'individualisation des syndromes hémolytiques.

Les travaux expérimentaux de Stadelmann, d'Afanassiew, de Minkowski, de Naunyn, de Vast avaient depuis longtemps établi l'existence d'ictères dus à la destruction exagérée des hématies, mais ces conclusions n'avaient pas été généralisées à la pathologie humaine. Et lorsque Hayem, en 1898, individualise cliniquement le groupe des ictères hémolytiques, il en interprète mal la pathogénie et les considère comme liés à un processus infectieux.

C'est Minkowski, qui, le premier, en 1900, rapporte à une destruction exagérée des hématies par la rate un cas d'ictère chronique acholurique héréditaire avec urobilinurie, splénomégalie et sidérose rénale. Dès lors, la notion de syndromes cliniques

d'origine hémolytique est née et en même temps l'ictère hémolytique congénital est individualisé.

L'Ecole française apporte alors, au cours des années suivantes une contribution de premier plan à cette question dont elle éclaircit la pathogénie.

Chauffard, en 1907, met en évidence la fragilité des globules rouges en milieu hypotonique dans l'ictère congénital de Minkowski, et décrit avec Fiessinger les réticulocytes.

L'existence de syndromes cliniques de nature hémolytique se confirme et Widal, Abrami et Brulé décrivent la même année des ictères hémolytiques acquis (type Hayem-Widal) que Brulé oppose dans sa thèse (1909) aux ictères congénitaux type Minkowski-Chauffard.

Une parfaite mise au point de la question est alors faite dans la thèse lyonnaise de Chalié, en 1909.

— Parallèlement à ces travaux cliniques, des travaux immunologiques fort intéressants voient le jour et les techniques de recherche des agglutinines et des hémolysines mises au point par Bordet et par Landsteiner, sont appliquées à l'investigation des maladies hémolytiques. En Autriche, Donath et Landsteiner (1904) décrivent l'existence d'une hémolysine diphasique dans le sang des sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique a frigore. En France, tandis que Widal, Abrami et Brulé décrivent l'auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis, Chauffard, Troisier et Vincent (1908) décrivent des hémolysines parfois accompagnées d'agglutinines dans le sang de certains sujets ictériques et individualisent l'« ictère hémolysinique ».

De nombreux auteurs s'intéressent alors à l'étude des hémolysines qui font l'objet de la thèse parisienne de Troisier (1910) et de la thèse lyonnaise de A. Dufourt (1912).

Sur le plan anatomique, Vaquez et Giroux (1907), Cœttinger (1908) précisent les lésions de l'ictère hémolytique tandis que Roque, Chalié et Nové-Josserand (1913) insistent sur la sidérose viscérale et créent le terme « d'hémolyse sidérogène ».

Sur le plan thérapeutique, à la suite de Banti (1903), Antonelli, Kahn, Eppinger et Ranzi, Gilbert, Chabrol et Bénard (1912), la

splénectomie apparaît comme le traitement de choix de l'anémie hémolytique.

La plupart des conceptions de cette première période de l'histoire des syndromes hémolytiques sont exposées au Congrès de Médecine de Lyon de 1911, cristallisées autour du rapport de Guillaïn et Troisier.

Au terme de cette période particulièrement féconde, il semble que la guerre de 1914-1918 ait interrompu brusquement pour un temps le développement de nos connaissances en matière d'hémolyse, paralysant les efforts des chercheurs européens au premier rang desquels était l'Ecole Française. Pendant des années, le seul fait marquant a été la découverte en 1916 par Hymans van den Bergh de la diazotation directe et indirecte pour apprécier la bilirubinémie.

2° Période de démembrement des syndromes hémolytiques.

Pendant une longue période, on assiste alors sur le plan de la clinique à un démembrement des A. H. et à l'individualisation de maladies nouvelles, tandis que l'authenticité de l'A. H. acquise est mise en doute. En effet, certains auteurs et notamment Gansslen et Haden (1934), Eppinger, interprétant la sphérocytose décrite par Naegeli en 1919 comme un stigmate de l'ictère hémolytique congénital, considèrent les ictères hémolytiques du type Hayem-Widal comme une forme larvée de la maladie de Minkowski-Chauffard. Debré et Lamy, dans la thèse de Mme Schrameck en 1936, reprennent cette idée.

A côté de l'ictère congénital de Minkowski, d'autres maladies hémolytiques constitutionnelles sont décrites : anémie drépanocytaire ou à cellules falciformes (Herrick 1910, Hahn 1928) ; thalassémie ou anémie méditerranéenne (Cooley et Lee 1925, Caminapetros) dont Rietti, Greppi et Micheli décrivent une forme mineure avec augmentation de la résistance globulaire ; elliptocytose enfin (Dresbach; Huck et Bigelow, 1923).

Parallèlement, de nouveaux tableaux cliniques sont décrits dans le domaine des A. H. acquises : en 1925, puis en 1926 Lederer

et Brill individualisent sur des données purement cliniques un syndrome hémolytique aigu curable de l'enfance. En Italie, Marchiafava signale une hémoglobinurie nocturne paroxystique avec anémie hémolytique dont Micheli reprend la description en 1931.

3° Période actuelle.

A cette phase de démembrement clinique fait suite une période s'étendant sur ces vingt dernières années au cours de laquelle de nombreux travaux expérimentaux apportent de nouvelles précisions dans le domaine pathogénique et permettent une vue plus synthétique des syndromes hémolytiques.

Haden en 1934, Ponder en 1935, Castle et Daland en 1936 étudient l'influence de la forme du globule rouge sur sa résistance et montrent que la sphérocytose en conditionne la fragilité. La sphérocytose n'est plus considérée comme forcément primitive et Troisier et Cattani, Heilmeyer, Dameshek et Schwartz la constatent au cours de certains ictères hémolytiques où elle paraît réactionnelle.

Les chercheurs s'attaquent au problème du rôle de la rate dans l'hémolyse : Doan croit à un pouvoir hémolytique direct, Singer pense qu'elle favorise la sphérocytose en produisant des lysolécithines, Ham et Castle l'accusent surtout de favoriser l'érythrothrose, et Dameshek pense qu'elle peut également intervenir en freinant l'hématopoïèse. Mais surtout la notion d'ictère hémolytique acquis reprend ses droits et les techniques sérologiques sont remises en honneur dès 1938 par Dameshek et Schwartz qui retrouvent des hémolysines du type de celles décrites par Chauffard dans les ictères acquis. Ces auteurs reproduisent chez le cobaye, à l'aide d'immunosérums hémolytiques la maladie hémolytique dont ils décrivent, en fonction des doses injectées, une forme fulminante hémoglobinurique, une forme aiguë ictérique et une forme subaiguë anémique.

Les années suivantes voient le développement des techniques immunologiques et à la suite de la découverte en 1937 par Landsteiner et Wiener du facteur Rhésus, Levine et Stetson (1939),

Moureau (1940) l'incriminent dans certains accidents de transfusion tandis que Levine, Katzin, Bärnham et Vogel (1941) retrouvent l'incompatibilité Rh à l'origine de l'érythroblastose du nouveau-né.

En 1944 se fait jour avec Race et Taylor en Angleterre la notion d'anticorps incomplets qu'on ne peut mettre en évidence que par des procédés indirects. Ce sont les « anticorps bloquants » de Wiener (1945) ou « glutinines », nécessitant pour provoquer l'agglutination la présence de « congglutinine » apportées par un milieu albumineux (Diamond et Denton), les anticorps adsorbés de Coombs-Mourant et Race, révélés par le sérum anti-globuline (1945) ou par la technique de modification des hématies par la trypsine (Morton et Pickles, 1947 ; Wheeler, Scholl et Lohby, 1950).

Ces différentes techniques mises au point pour la recherche du facteur Rh sont alors appliquées aux anémies hémolytiques acquises au cours desquelles Boormann, Dodd et Loutit en Angleterre, Dameshek et Neber aux Etats-Unis, Dausset et Vidal en France mettent en évidence l'existence d'anticorps incomplets.

Les agglutinines froides sont également étudiées à propos de certaines épidémies de pneumonie à virus (Peterson, Ham et Finland, 1943) et incriminées dans la genèse de certaines hémoglobinuries.

L'étude des hémolysines enfin, bénéficie des travaux de Ham (1939) et de Dacie (1947) qui montrent l'importance pour leurs recherches de l'acidification du milieu.

Parallèlement à ces travaux immunologiques, de nombreuses recherches sont faites dans le but d'améliorer les critères diagnostiques : Dacie et Molliison (1943) reprennent l'étude de la survie des globules rouges transfusés décrite par Ashby, tandis que dans le domaine chimique Watson met au point le dosage de l'urobilinogène et que Singer et Dameshek proposent le calcul de l'index hémolytique.

Le Congrès d'Hématologie de Montreux (1949) fait le point de ces différents travaux qui apportent de nouvelles lumières à la conception des A. H. dont on prend une vue plus synthétique mais dont le traitement n'a pas progressé.

C'est pourquoi du point de vue pratique, la découverte par Dameshek et par Gardner (1950) de l'heureuse action de l'A.C. T.H. et de la Cortisone dans le traitement des anémies hémolytiques acquises constitue certainement la plus importante acquisition de ces dernières années dans ce domaine.

Le Congrès Européen d'Hématologie d'Amsterdam (1953) fait le point actuel de la question.

CHAPITRE II

PHYSIO-PATHOGÉNIE DE L'HÉMOLYSE

Malgré les très nombreux travaux dont elle a été l'objet, la physio-pathogénie de l'hémolyse est encore remplie d'incertitudes, et ceci n'est pas étonnant lorsqu'on sait combien est encore mal connu le mécanisme de l'hémolyse normale ou globulolyse par lequel les globules rouges sénescents parvenus au terme d'une vie normale disparaissent de l'organisme.

A. — LA GLOBULYLOSE OU HÉMOLYSE PHYSIOLOGIQUE

1° La destruction du G. R. sénescant.

Au terme d'une vie dont la durée, appréciée par les expériences de transfusions et de marquage des hématies par des substances radioactives, est de 100 à 150 jours, le G. R. est détruit.

Si les modifications qui aboutissent in vivo à sa disparition nous sont encore mal connues, nous sommes, par contre, bien renseignés sur les transformations qui aboutissent à sa destruction lorsqu'il est conservé en dehors de l'organisme. MM. Enselme, Favre-Gilly et Creyssel (thèse de Distinguin, Lyon, 1946), étudiant la survie des G. R. dans le sang conservé sur citrate, constatent au cours des vingt premiers jours des modifications portant avant tout sur les caractères physiologiques des globules. Ceux-ci per-

dent leur tonicité, apparaissent ramassés sur eux-mêmes, moins résistants et laissent filtrer certains de leurs constituants dont notamment l'hémoglobine dans le plasma. Cette augmentation légère de la teneur en hémoglobine du plasma procède dans ces cas plus d'une « déshémoglobinisation spontanée » du G. R. (Kolmer) que d'une hémolyse véritable. Le dextrose retarde cette diffusion de l'hémoglobine en maintenant la tonicité et la perméabilité de la membrane du G. R. L'agitation, l'exposition à l'air, le réchauffement tendent au contraire à l'accélérer.

Pour Ponder, la durée de vie du G. R. dépend avant tout d'un enzyme ou **catalase** contenu dans les hématies. Cet enzyme prévient la formation, par oxydation de l'hémoglobine, de méthémoglobine et de choléglobine, dont l'apparition s'accompagne d'une augmentation de la fragilité osmotique et mécanique du globule qui devient aisément phagocytable. Cette opinion trouve un argument dans le fait que les G. R. des mammifères ont une durée de vie plus longue que les G. R. des oiseaux moins riches en catalase.

— A côté de cette catalase protectrice de l'hématie existent dans le sang normal une série de **substances lytiques** telles que savons, acides gras, sels biliaires, lysolécithine, auxquelles il faut ajouter les lysines tissulaires. Ces lysines sont normalement inhibées par d'autres substances protéiques et lipidiques telles que le cholestérol, et accélérées par d'autres substances telles que l'indol en particulier. Ces substances (lysines, inhibiteur, accélérateur) forment des complexes que l'on retrouve jusqu'à l'intérieur du G. R. et dont l'activité lytique semble très réduite (Ponder). Cependant, dans certains cas un déséquilibre peut se produire entre les trois éléments du complexe dont l'activité peut alors augmenter. Il peut en être ainsi lorsque la concentration des lysines augmente (expérimentalement après un repas très riche en graisses), lorsqu'une substance accélératrice d'une lysine est introduite dans l'organisme (généralement une substance médicamenteuse) ou enfin lorsque le taux des inhibiteurs diminue (expérimentalement lors d'un régime pauvre en cholestérol).

— Si l'on envisage maintenant à la lumière de ces travaux le phénomène de la destruction normale du G. R., on peut penser que le premier temps en est représenté par une sénescence en rapport avec des phénomènes d'oxydation contre lesquels la catalase n'arrive plus à le protéger. Cette sénescence se traduit

par une fragilité plus grande du G. R. qui devient plus vulnérable.

— Mais quel est alors le mécanisme précis qui aboutit à sa disparition ?

— Le traumatisme circulatoire est-il suffisant pour lyser ces G. R. dont la résistance mécanique est diminuée ?

— Leur lyse est-elle assurée par les complexes lysines-inhibiteur-accélérateur faiblement actifs du plasma normal ?

— Est-ce à la rate « cimetière des G. R. » que revient le rôle prédominant par un double mécanisme de gonflement et de désintégration des G. R. à la faveur de la stase sanguine dans la pulpe splénique ?

— Est-ce à un mécanisme de phagocytose par les cellules du S.R.E. et les splénocytes de la rate qu'est imputable leur disparition ?

— Quel est le rôle enfin des processus de fragmentation dans ce phénomène ? N'y a-t-il pas une intrication entre ces différents mécanismes ?

— Ces différentes questions demeurent encore sans réponse, toujours est-il que la destruction globulaire aboutit à la libération de l'hémoglobine, dont il nous faut maintenant étudier le devenir.

2° Le devenir de l'hémoglobine.

On sait que l'hémoglobine est composée d'une copule protidique ou « globine » et d'un groupement prosthétique ou « hème » composé d'une porphyrine et de fer ferreux.

Le premier phénomène du catabolisme semble être le passage du fer à l'état trivalent, c'est-à-dire la formation de méthémoglobine (v. Planche I, p. 23^{bis}), qui, bien qu'apparaissant en faible quantité, joue un rôle catalytique puissant à la faveur duquel s'ouvre le groupement prosthétique. Ainsi se forment des corps intermédiaires encore mal connus tels que choléglobine, pseudo-hémoglobine, sulfhémoglobine, etc...

L'étape suivante est caractérisée par le départ du fer : elle aboutit à la formation au niveau du S. R. E. de la bilirubine qui se combine avec une protéine du sérum pour constituer un corps complexe, donnant une réaction de Hymans van den Bergh indirecte. Sous cette forme elle ne peut franchir le filtre rénal ; trans-

Catabolisme normal

Catabolisme pathologique

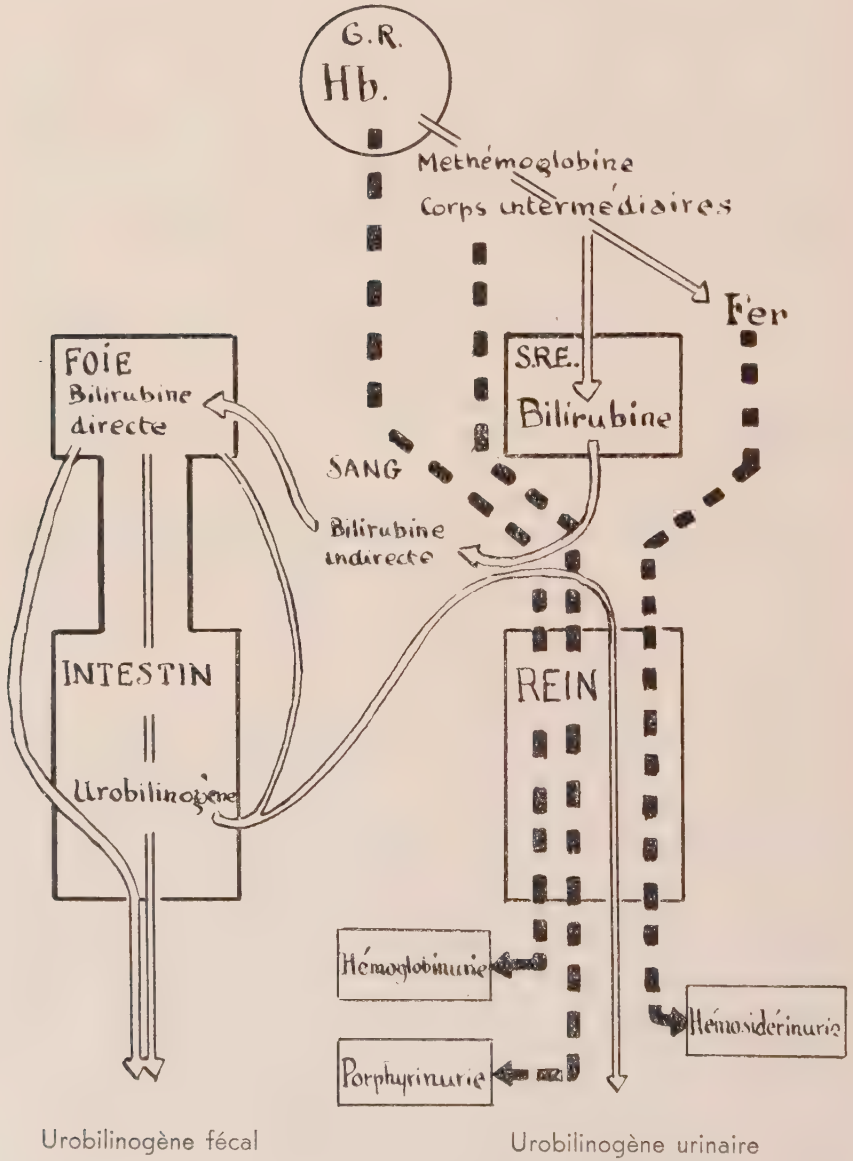


Schéma du catabolisme de l'Hémoglobine

formée par les cellules hépatiques, elle perd sa forme combinée et donne une réaction de Hymans van den Bergh directe. Cette bilirubine directe est normalement absente du sang où sa présence témoignerait d'une régurgitation biliaire. Elle est excrétée par les voies biliaires de même que la biliverdine qui est le produit de son oxydation, et arrive dans l'intestin où des bactéries la transforment en urobilinogène :

— la plus grande partie de celui-ci est excrétée par les fèces (50 à 200 mmgr. par jour),

— une petite partie est réabsorbée par la muqueuse intestinale et peut alors traverser le foie et revenir à l'intestin (circuit entéro-hépatique), ou gagner la circulation générale et être éliminée dans les urines (1 à 3 mmgr. par jour).

B. — L'HÉMOLYSE PATHOLOGIQUE

A l'issue de l'étude précédente, on peut se demander si l'hémolyse pathologique qui peut atteindre plus de 60 % des G. R. en un seul jour, et qui s'accompagne d'un raccourcissement considérable de leur durée de vie, n'est pas simplement une exagération du processus physiologique de globulolyse.

En réalité, dans nombre de cas, des facteurs anormaux interviennent et apportent leur contribution au processus hémolytique.

Nous étudierons d'abord les différents facteurs qui peuvent intervenir dans l'hémolyse, tels que le laboratoire ou l'expérimentation nous permettent de les mettre en évidence, puis nous envisagerons les différents processus qui peuvent être à l'origine de la mise en jeu de ces divers facteurs hémolytiques.

1° Les facteurs de l'hémolyse pathologique.

Plusieurs mécanismes sont à discuter que l'on peut classer en : globulaires, humoraux, cellulaires et spléniques.

a) Les facteurs globulaires.

On conçoit que pathologiquement des altérations de la membrane globulaire puissent conférer au G. R. une sénescence précocée entraînant une hémolyse exagérée.

Différentes épreuves, positives au cours de certains syndromes hémolytiques semblent témoigner en faveur du rôle de la **fragilité globulaire**, qui constitue, semble-t-il, le facteur essentiel de l'ictère hémolytique congénital.

La diminution de la résistance en milieu hypotonique (Chaufard) qui ne peut être incriminée in vivo traduit, semble-t-il, une altération de la membrane globulaire.

La diminution de la résistance mécanique, par contre, peut jouer un rôle in vivo, le G. R. fragilisé pouvant être lysé par le traumatisme circulatoire au niveau des capillaires étroits (Dameshek et Schwartz).

La diminution de résistance à l'acidité, pourrait également rendre compte de l'hémolyse à l'occasion des variations nocturnes du pH (Ham et Dacie).

La diminution de la résistance à la chaleur (Caroli) ou à la lyso-lécithine (Singer), peuvent enfin traduire une fragilité particulière des globules.

A côté de cette fragilité globulaire qui peut être constatée dans les anémies hémolytiques acquises de façon occasionnelle et qui n'est pas dans ces cas liée à un trouble intrinsèque du G. R., on peut observer des altérations morphologiques. La **sphérocytose** est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée, elle consiste en un épaississement du G. R. dont le diamètre diminue aux environs de $6\ \mu$ tandis que son volume reste normal.

Le sphérocyte est un globule pré-hémolytique dont la résistance est diminuée et dont la durée de vie est raccourcie.

Sa signification a été fortement discutée et un seul point est certain, c'est qu'il n'est pas l'apanage des anémies hémolytiques congénitales comme le croyaient Naegeli, Ganssen, Haden, Debré et Lamy. Il apparaît, comme l'a montré Dameshek, comme une réaction pré-hémolytique du G. R. à des agents hémolytiques variés.

A côté des modifications importantes, les techniques modernes ont permis par l'étude au microscope électronique (Jung, Bessis et coll.) de mettre en évidence, notamment au cours des processus hémolytiques par des agents toxiques ou par des hémolysines, des **modifications importantes de la membrane** cellulaire et du protoplasma du G. R.

b) Les facteurs humoraux.

Ils peuvent être d'origine exogène comme certains microbes ou produits chimiques, de passage dans le sang lors d'une infection ou d'une intoxication, ou représenter une propriété acquise du plasma de nature immunitaire.

Certains de ces facteurs ont une action hémolysante directe sur le G. R., les autres ne font que le préparer à l'hémolyse ; parmi eux, une place de choix est à faire aux hémolysines et aux agglutinines.

• Les hémolysines.

Elles peuvent être de nature différente et il est classique d'en distinguer deux grands groupes : les hémolysines simples et les hémolysines complexes.

— Les **hémolysines simples** : les lysolécithines qui sont présentes dans le plasma normal pour certains auteurs, en sont le type, leur augmentation pourrait être responsable de certains états hémolytiques, mais ceci est une simple hypothèse.

La saponine, la phénylhydrazine, certaines toxines microbiennes telles que celle du *Perfringens* en sont un exemple.

Les **hémolysines complexes** se distinguent des précédentes par le fait qu'elles nécessitent pour déterminer une hémolyse, la présence de complément.

Ces hémolysines semblent agir en altérant la membrane du G. R. et en diminuant sa résistance, ce sont des sensibilisatrices qui préparent le G. R. à une hémolyse en présence de complément.

En pathologie la plupart des hémolysines complexes sont des immunohémolysines, anticorps fabriqués par l'organisme en réponse à certains antigènes. Telles sont les hémolysines décrites par Chauffard dans les ictères hémolytiques, par Donath et Landsteiner dans l'hémoglobininurie paroxystique a frigore, par Dacie enfin dans un grand nombre d'états hémolytiques acquis, où l'acidification du milieu permet de les mettre plus facilement en évidence. En dehors des hémolysines et des agglutinines d'autres facteurs semblent pouvoir jouer un rôle dans l'hémolyse : Josephs, Eagle et Brewer ont suggéré qu'une **augmentation du titre du**

complément pouvait accroître le pouvoir hémolytique ; Clark et Evans envisagent une **déficiencia du sérum en activité antilytique**, et dans deux cas d'hémolyse Dameshek et Schwartz ont pu montrer le pouvoir antilytique de l'adjonction de sérum frais.

- **Les agglutinines.**

De constatation plus fréquente que les hémolysines, les agglutinines peuvent se trouver associées à ces dernières. Elles agissent directement sur le G. R. et ne nécessitent pas de complément.

Suivant leur optimum d'action on distingue des agglutinines chaudes agissant à 37° et des agglutinines froides actives à 4° mais avec une amplitude thermique plus ou moins grande.

Ces agglutinines, indépendantes des agglutinines de groupe, agglutinent généralement les propres globules du malade (auto-agglutinines) et les globules des autres sujets (pan-agglutinines).

Les agglutinines chaudes sont de constatation exceptionnelle dans les A. H., mais les agglutinines froides sont fréquentes et leur valeur pathogénique dans les syndromes hémolytiques semble démontrée par les constatations faites au cours des pneumonies à virus.

- **Les anticorps incomplets.**

A côté des agglutinines qui manifestent leur activité en milieu salin, existent des anticorps dits « incomplets » (Race et Taylor) qui nécessitent pour entraîner une agglutination in vitro l'adjonction d'une « congutinine » (Wiener) apportée par l'albumine bovine ou le sérum humain. Ces anticorps se fixent sur les G. R. et pourraient être agglutinants in vivo grâce à une congutinine plasmatique. Ces anticorps adsorbés sur les G. R. peuvent de même que les agglutinines complètes entraîner une altération de leur membrane, une sphérocytose, et une diminution de leur résistance et agissant ainsi à la manière **d'opsonines**, favoriser une éventuelle phagocytose par les celules du S. R. E.

En effet, la sensibilisation de G. R. par des sérums hémolytiques les rend particulièrement aptes à être phagocytés, comme l'ont montré expérimentalement Mentchnikoff et Sovotchenko.

c) **Les facteurs tissulaires et viscéraux. - Le système réticulo-endothélial et la rate.**

Les cellules du S.R.E. sont responsables d'un dernier mécanisme hémolytique : l'**érythrophagie** ou **érythrophagocytose** que l'on rencontre particulièrement dans l'érythroblastose du nouveau-né où les cellules de Küpfer du foie sont bourrées de G. R. Le rôle opsonifiant des anticorps semble capital dans cette action.

Parmi les organes riches en S. R. E. c'est la **rate** qui joue le rôle le plus important. Dans pratiquement toutes les A. H., en effet, on rencontre une splénomégalie. On peut se demander si celle-ci est secondaire, la rate se contentant d'emmagasiner des G. R. anormaux, ou si elle représente le facteur initial d'hémolyse.

Quels sont les mécanismes d'action de la rate ?

— L'**érythrostase** : a été considérée par certains auteurs, dont Ham et Castle, comme un facteur de grande importance, la stase dans la pulpe splénique prédisposant les G. R. à l'action de **lyso-cithines spléniques** (Singer) et d'anticorps variés (Dameshek).

La stase favorise également la **phagocytose** dont nous avons déjà envisagé la possibilité et dont Doan défend le rôle au niveau de la rate.

Elle a peut-être un rôle déterminant dans la **sphérocytose**. C'est, en effet, à son niveau que l'on rencontre le plus de sphérocytes, mais si la stagnation des G. R. dans les sinus, et l'action éventuelle des hémolysines peut constituer un facteur de sphérocytose et de fragilisation, il semble cependant que la plus grande fréquence de ces éléments à son niveau soit avant tout en rapport avec le rôle de retenue de la rate qui séquestre plus volontiers les sphérocytes comme l'ont montré les travaux de Shen, Ham et Castle.

— Enfin, dans certains cas, la rate semble pouvoir exercer une **action dépressive sur l'hématopoïèse**, comme le pensent Heilmeyer, Dameshek et Bloom, ajoutant son effet anémigène à celui de l'hyperdestruction sanguine.

On voit ainsi la complexité et l'intrication des mécanismes hémolytiques de la rate dont l'hyperfonctionnement est souvent en cause ; cependant cet organe ne représente qu'une fraction

du S. R. E. et ne constitue qu'un des plus importants agents d'hémolyse, c'est pourquoi dans bien des cas d'A. H. acquise sa suppression n'est pas suffisante pour amener la guérison.

2° Les résultats de l'hémolyse pathologique.

L'hémolyse pathologique aboutit à une surproduction d'hémoglobine que l'organisme aura de la peine à cataboliser selon les conditions normales. Suivant l'abondance de l'hémoglobine libérée, sa rapidité de libération, et les capacités de l'organisme à la cataboliser, il est possible de distinguer plusieurs degrés d'hémolyse pathologique qui ont été bien définis expérimentalement par Dameshek et Schwartz par injection d'immunosérum hémolytique chez le cobaye.

— A **fortes doses répétées**, ils obtiennent une anémie suraiguë fulminante, mortelle en quelques jours. L'organisme est débordé et le taux de l'hémoglobine dépassant le seuil d'élimination rénale, il s'ensuit une hémoglobinurie bientôt suivie d'anurie due à un blocage secondaire des tubes urinifères par l'hématine acide.

Dans les jours qui suivent, l'ictère n'a presque pas le temps de s'installer, l'urémie s'aggrave et la mort survient vers le cinquième jour. Il n'y a pas de signes de régénérescence sanguine ou médullaire : pas de réticulocytose, pas d'érythroblastose.

— A **doses moyennes**, il se produit une anémie subaiguë avec constitution d'un ictère. Dès les premiers jours apparaît une microsphérocytose avec diminution de la résistance globulaire. Au bout de quelques jours apparaît une érythroblastose médullaire et sanguine et une réticulocytose de régénération. L'hémoglobine ne franchit pas le rein et est transformée en bilirubine que le foie élimine en excès, d'où exagération du taux de l'urobilinogène fécal et urinaire. Mais le foie est souvent débordé et la bilirubinémie indirecte s'élève.

— A **doses plus faibles**, le sérum hémolytique n'entraîne qu'une anémie, car la bilirubine est éliminée suffisamment rapidement pour que l'ictère n'apparaisse pas. Seul le taux de l'urobilinogène fécal et urinaire est exagéré.

Puis l'anémie est corrigée par la réaction érythropoïétique compensatrice, tandis que les sphérocytes sont en très petit nombre.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces différents résultats de l'hémolyse pathologique : anomalies dans le catabolisme de l'hémoglobine (V. Planche I, p. 24) et réaction érythropoïétique compensatrice, car nous en développerons tous les éléments au chapitre suivant.

— Comment peut-on, à l'issue de cette esquisse pathogénique, concevoir d'une façon synthétique l'action hémolytique des différents agents infectieux, toxiques, physiques, etc..., qui peuvent déterminer l'apparition de syndromes hémolytiques ?

Il semble que ces agents puissent intervenir de deux façons différentes :

— tantôt d'une façon **directe**, en attaquant directement l'hématie au niveau de sa membrane et parfois également de son protoplasme, c'est le cas de l'ensemble des toxiques, et de certains agents infectieux qui peuvent agir par leurs toxines ou de certains parasites tels que le plasmodium du paludisme ;

— tantôt d'une façon **indirecte** en agissant sur le G. R. par l'**intermédiaire d'un anticorps** élaboré par le S. R. E. et le tissu lymphoïde, qui lyse l'hématie (hémolysine) ou qui se fixe sur elle (agglutinine) et la fragilise la rendant ensuite particulièrement vulnérable à la destruction et à la phagocytose.

Cette production d'anticorps peut être une réponse à une agression extrinsèque (virale, microbienne, etc.) ou à une maladie du tissu lymphoïde et réticulo-endothélial (V. Planche IV, p. 124).

CHAPITRE III

LES CRITÈRES D'HÉMOLYSE

Tout processus hémolytique entraîne, par suite de la destruction d'un nombre de globules rouges plus ou moins important, une anémie avec réaction érythropoïétique correctrice, une exagération du taux des produits de catabolisme de l'hémoglobine pouvant s'accompagner d'ictère, et enfin une hypertrophie splénique plus ou moins marquée.

Ces différentes conséquences permettent sur le plan clinique, cytologique ou chimique de mettre en évidence l'hémolyse.

De plus, certains processus hémolytiques trouvent leur origine dans l'existence d'une fragilité globulaire, pouvant s'accompagner de microsphérocytose, ou dans la présence dans le sérum d'anticorps hémolytiques ; l'étude immunologique du sérum et l'étude physique de la résistance globulaire pourront donc apporter des critères supplémentaires dont la valeur sera non seulement pathogénique mais encore diagnostique.

Enfin, sur le plan anatomique, l'hémolyse, par les dépôts pigmentaires qu'elle entraîne à la longue et les réactions macrophagiques qu'elle peut commander, peut apporter sa signature à l'aspect histologique d'un organe.

I. — CRITÈRES CLINIQUES

Aucun des critères cliniques n'est caractéristique mais leur association prend une valeur évocatrice considérable.

I. L'anémie.

L'anémie est d'importance **très variable**, peu marquée lorsque la réaction érythropoïétique compensatrice est suffisante, elle peut être très accusée lors des poussées aiguës et nécessiter un traitement d'urgence (690.000 G. R. dans l'obs. 19).

— Sur 28 cas, nous l'avons trouvée :

inférieure à 2.000.000 G. R. dans 15 cas,
comprise entre 2.000.000 et 3.000.000 dans 8 cas,
entre 3.000.000 et 4.000.000 dans 5 cas.

— Cette anémie s'accompagne volontiers d'une **réaction fébrile** pouvant dépasser 39° lors des poussées aiguës de déglobulisation, mais généralement plus modérée à 37,5-38°.

— C'est une anémie le plus souvent **normochrome** (le taux de l'hémoglobine baissant parallèlement au taux globulaire), elle peut cependant parfois être légèrement hypochrome, ce que nous avons constaté dans 1/4 de nos observations, ou légèrement hyperchrome en particulier lors des poussées d'anémie aiguë.

— L'examen de la lame de sang montre très souvent l'existence d'une **anisocytose, avec poïkilocytose et polychromatophilie** témoignant d'une régénération sanguine.

On peut parfois constater une macrocytose (anémie hémolytique macrocytaire de Dyke, Young), mais il s'agit généralement d'une **macrocytose**, en rapport avec la régénération sanguine.

Dans certains cas, au contraire, l'anémie peut sembler microcytaire, mais il s'agit-là généralement d'une **pseudo-microcytose** liée à la sphérocytose comme nous le verrons plus loin.

Surtout l'anémie hémolytique est **rebelle aux thérapeutiques anti-anémiques banales** : extrait de foie, acide folique, vitamine B12, fer : et ce caractère (qu'elle partage, il est vrai, avec les anémies aplastiques et malignes intermédiaires) est très important pour le diagnostic.

2. L'ictère.

L'ictère est fréquent au cours de l'A. H. à tel point que c'est à lui qu'elle doit, historiquement, d'avoir été individualisée.

— Il est cependant plus contingent que l'anémie et dans nos observations nous ne l'avons noté que dans 23 cas sur 28.

Il s'agit généralement d'un ictère très peu foncé à type de subictère conjonctival, et qui, au niveau des téguments, s'associe à la pâleur de l'anémie pour réaliser ce « **teint jaune pâle** » si fréquent chez les hémolytiques.

Cet ictère s'accompagne d'une **hypercoloration des urines**, tandis que, fait capital, les **matières restent colorées**, car il s'agit d'un **ictère acholurique**.

— Il peut, dans certains cas, devenir beaucoup plus foncé et prendre les caractères d'un « ictère mixte », mais il s'agit alors d'une complication dont nous reparlerons.

— Enfin, il est susceptible de variations et évolue dans l'ensemble assez parallèlement à l'anémie, présentant des exacerbations lors des poussées hémolytiques durant lesquelles il peut s'accompagner de **crises douloureuses** de l'hypocondre droit (indépendamment de toute lithiase vésiculaire) comme dans notre observation 18. Il s'accompagne enfin assez fréquemment d'une **hépatomégalie** généralement discrète.

3. La splénomégalie.

Elle est habituelle et constitue le troisième élément de la triade symptomatique.

Il s'agit d'une splénomégalie souvent modérée débordant les fausses côtes de un à trois travers de doigt. Dans certains cas, elle est difficile à percevoir cliniquement, surtout chez les sujets obèses, et c'est alors la radiologie qui la met en évidence.

Mais le plus souvent cette splénomégalie est nette cliniquement et elle peut même être assez importante (chez 5 de nos malades la rate déborde de 4 à 8 travers de doigt les fausses côtes indépendamment de toute affection splénique autonome).

— Comme l'ictère, comme l'anémie, la splénomégalie est susceptible de variations, s'exagérant au moment des poussées hémolytiques, régressant partiellement au moment des accalmies. Son hypertrophie lors des poussées aiguës peut s'accompagner parfois de crises spléналgiques.

4. Les symptômes plus rares.

Enfin, dans certains cas, le malade peut être vu à l'occasion d'une **hémoglobinurie**, avec ses douleurs lombaires, accompagnées de frissons et suivies d'une ascension thermique, précédant l'émission d'urines rouges, qu'il ne faudra pas interpréter comme une hématurie. L'existence d'hémoglobine dans les urines signe l'hémolyse dans ces cas (obs. 1, 2, 17, 18).

Parfois, enfin, le malade sera vu à l'occasion de **complications**, et c'est ainsi que chez deux malades (obs. 8 et 16) ce fut une série de crises de **coliques hépatiques** en relation avec une lithiase pigmentaire qui attira l'attention sur l'existence d'un processus hémolytique.

II. — CRITÈRES CHIMIQUES

L'étude dans le sang, les urines et les fèces, des produits du catabolisme de l'hémoglobine constituent l'élément capital du diagnostic d'un syndrome hémolytique.

a) Dans le sang.

La libération de l'hémoglobine aura comme conséquence l'existence d'une hémoglobinémie, mais en dehors des processus d'hémolyse massive et brutale, l'hémoglobine est transformée très vite en bilirubine de type indirect, par le tissu réticulo-endothélial. La traduction de l'hémolyse est donc généralement une hyperbilirubinémie indirecte. Enfin, l'exagération du catabolisme de l'hémoglobine pourra avoir comme dernier effet une augmentation du taux du fer sérique.

1. L'hémoglobinémie.

Le taux de l'hémoglobine sérique est normalement compris entre 1 et 10 mmgrs % (Maier). Il augmente généralement nettement au moment des poussées hémolytiques et particulièrement lorsque celles-ci s'accompagnent d'hémoglobinurie (celle-ci survenant lorsque le taux de l'hémoglobine sérique dépasse le seuil

rénal). Mais dans les périodes de rémission ou lors des phases d'hémolyse atténuée, son taux peut être normal.

Dans certaines hémolyses d'origine toxique, l'examen du sérum peut montrer également l'existence en quantité plus ou moins importante de **Méthémoglobine** ou de **Sulphémoglobine**.

2. L'hyperbilirubinémie indirecte.

La recherche de l'hyperbilirubinémie indirecte représente un moyen plus pratique et plus fidèle généralement, pour mettre en évidence l'hémolyse. Pour notre part, nous en avons pratiqué le dosage selon la méthode originale d'Hymans van den Bergh en usant de la méthode colorimétrique par comparaison avec des solutions-étalon au Nitrate de cobalt.

Il existe dans la plupart des cas une augmentation de la bilirubinémie indirecte dont le taux (normalement de 2,5 à 7,5 mmgrs o/oo, soit 0,6 à 1,6 unité Van den Bergh) peut s'élever à plus de 10 unités H. V. D. B.

L'étude de 25 observations nous a montré l'existence d'une bilirubinémie augmentée dans 20 cas, dont le taux était compris dans 10 cas entre 2 et 5 unités et supérieur à 5 unités dans les 10 autres cas avec un chiffre extrême de 13,2 unités. Cependant, **la bilirubinémie peut être normale**, malgré l'existence d'une hémolyse lorsque l'élimination du pigment est suffisante. Il en est ainsi dans 5 de nos 25 observations où les dosages de la bilirubinémie la montrèrent inférieure à une unité. Parmi ces 5 cas, trois correspondaient à des processus hémolytiques discrets, il est vrai, tandis que deux autres avaient trait à des anémies hémolytiques en voie de régression. Dans ces cas, le seul symptôme chimique de l'hyperhémolyse est représenté par une exagération de l'élimination urinaire et fécale de l'uribilinogène.

3. L'augmentation du fer sérique.

Le fer sérique dont le taux normal est de 120 gammas est généralement augmenté dans les processus hémolytiques (Vanotti) mais dans les processus aigus cette augmentation n'est pas immédiate (Maier). Dans 5 cas, où nous l'avons dosée, nous avons trouvé la sidérémie augmentée trois fois, et au voisinage de la normale dans deux cas.

b) Dans les urines.

1. L'urobilinurie.

L'augmentation de l'urobiline urinaire est presque constante dans l'anémie hémolytique (19 fois sur 20 dans notre statistique). Et bien que l'urobilinurie ne représente qu'une faible partie de l'excrétion totale d'urobiline (le rapport entre l'urobiline urinaire et l'urobiline fécale est de 1/100 et constitue le « quotient d'urobiline de Heilmeyer) son dosage n'en constitue pas moins un **critère extrêmement commode**, bien que non spécifique. Nous avons, dans tous les cas, recherché l'urobilinurie, par la réaction de Schlesinger modifiée à l'acétate de zinc.

2. L'hémosidérinurie.

Plus rarement, l'examen des urines peut rendre compte de l'existence d'hémosidérine (sesquioxyde de fer). Celle-ci est habituelle dans la maladie de Marchiafava-Micheli où sa permanence est caractéristique (obs. 13) mais elle peut également se rencontrer dans d'autres processus hémolytiques (obs. 12 et 26) où elle peut être le signe accompagnateur d'une poussée hémoglobinurique (Crosby et Dameshek).

Technique. — Centrifuger les urines à vitesse lente, trois ou quatre minutes pour éliminer la plus grosse partie du culot.

Reprendre le liquide surnageant qu'on centrifuge à grande vitesse pendant quinze à trente minutes.

— Sur le deuxième culot obtenu on pratique la **réaction au Bleu de Prusse** en ajoutant deux à trois gouttes d'HCl concentré, et 1/2 cc. d'une solution saturée de $\text{Fe C}_6\text{H}_5\text{K}_2$.

Si la réaction est très positive, le culot devient bleu dans son ensemble tandis que la coloration diffuse dans le liquide surnageant.

Si elle n'est pas très positive, quelques points bleus seulement apparaissent dans le culot.

3. L'hémoglobinurie.

L'hémoglobinurie est le signe urinaire majeur de l'hémolyse. Elle témoigne d'une hémoglobinémie élevée supérieure au seuil rénal qui serait de 1 gr. 50 par litre pour Ottenberg et Fox (1938). Dans certains cas, elle représente le symptôme fondamental de l'affection (obs. 1, 13, 17, 18) ; dans d'autres cas, elle témoigne seulement d'une exacerbation de l'hémolyse à l'occasion par exemple de transfusions isogroupes mal supportées

(obs. 6 et 26). Nous avons employé pour sa recherche la réaction de Thévenon-Rolland au pyramidon-pyridine.

c) Dans les fèces.

La majeure partie des produits du catabolisme de l'hémoglobine s'élimine par les fèces, c'est donc leur examen qui apportera les renseignements les plus précieux pour le diagnostic d'un syndrome hémolytique.

L'urobilinogène fécal.

« Le seul stigmate constant d'une hyperhémolyse est l'augmentation du contenu fécal de l'urobilinogène » (Miller, Singer et Dameshek). En effet, parmi les critères précédemment envisagés (en dehors de l'hémoglobinurie et de l'hémosidérinurie) aucun n'est spécifique. L'ictère acholurique et l'hyperbilirubinémie indirecte peuvent être présents dans l'ictère familial non hémolytique (ou bilirubinémie constitutionnelle, ou cholémie familiale de Gilbert) et à un degré moindre dans certaines affections hépatiques. Quant à l'augmentation de l'urobiline urinaire, elle peut également se voir dans les maladies du foie et les états infectieux aigus.

La méthode de Watson permet de déterminer le taux d'élimination quotidienne de l'urobilinogène fécal qui est normalement de 50 à 200 mmgr. avec un chiffre moyen de 120 mmgr., et qui peut atteindre dans les syndromes hémolytiques très importants un taux voisin de 2.000 mmgr. par 24 heures.

L'index hémolytique.

Cependant, le critère de l'augmentation de l'urobilinogène fécal peut se trouver en défaut car l'excrétion est également fonction de la quantité d'hémoglobine circulant, si bien que lorsque celle-ci est très diminuée, le contenu absolu d'urobilinogène des fèces peut se trouver normal ou même abaissé malgré l'existence d'une hémolyse (hyperhémolyse relative de Ferrata).

C'est pourquoi différents auteurs (Heilmeyer, Miller, Singer et Dameshek) ont proposé de remplacer le calcul de l'excrétion fécale quotidienne d'urobilinogène par « l'index hémolytique », qui correspond à la quantité d'urobilinogène excrétée en 24 heures pour 100 mmgr. d'hémoglobine.

Le taux normal de l'index hémo lytique varie entre 11.1 et 20.8, d'après Miller, Singer et Dameshek, entre 10.9 et 22.4 d'après Heilmeyer et Certe. Il serait un peu plus élevé chez l'enfant (Josenh). Dans les syndromes hémo lytiques, l'index peut s'élever jusqu'à 1.000. Il est intéressant de constater qu'il n'y a pas un parallélisme étroit entre le taux de la bilirubinémie indirecte et l'index hémo lytique (ainsi dans un cas de Dameshek et coll. la bilirubinémie reste normale, malgré une élévation de l'index à 792). On peut également, comme le proposent Terwen et Creppi, exprimer l'index hémo lytique obtenu par rapport à l'index normal qui correspond comme nous l'avons vu, à excrétion de 120 mmgr. d'urobilingène pour 725 grammes d'hémoglobine circulante. Le rapport obtenu constitue alors « l'indice hémo lytique » normalement égal à 1.

La méthode pour établir l'index ou l'indice hémo lytique, consiste à recueillir les selles de quatre jours, en dehors de toute période de diarrhée ou de constipation et à en doser l'urobilingène par la méthode de Watson. On établit ainsi le taux de l'excrétion quotidienne moyenne d'urobilingène. La mesure de la masse sanguine par la méthode de Gibson et Evans et la mesure du taux hémoglobinique permettent par ailleurs d'établir la quantité totale d'hémoglobine circulant.

L'index et l'indice hémo lytique sont alors établis par les formules suivantes :

$$\text{index hémo lytique} = \frac{\text{pigments éliminés en mmgr. par 24 h.} \times 100}{\text{Hb totale circulante}}$$

normalement entre 10.9 et 22.4.

$$\text{Indice hémo lytique de Terwen} = \frac{70}{P} \times \frac{100}{\text{Hb \%}} \times \frac{\text{Pigments éliminés mmgr./24 h.}}{120}$$

(normalement égal à 1).

Dans cette formule, P représentant le poids du malade en kilos.

$$\text{indice de Greco} = \frac{725}{\text{Hb totale}} \times \frac{\text{Pigments éliminés mmgr./24 h.}}{120}$$

(normalement égal à 1).

Nous avons personnellement recherché l'index hémo lytique dans 6 cas (cf. tableau ci-dessous) suivant la méthode préconisée par Ferrata et Sorti.

**Comparaison des valeurs respectives de la Bilirubine
et de l'index hémolytique dans 6 cas**

N° de l'observation	Bilirubine indirecte	Urobiline urinaire	Index hémolytique	Indice
5	8 unités HVDB	+	128	7,8
13	0,6	+++	69	4,2
20	4,5	0	143	8,7
21	3	+	38	2,3
24	0,6	+	38	2,3
26	0,5	++	462	28,0

Nous voyons que dans tous les cas, l'index hémolytique était augmenté de 2,3 à 28 fois la valeur normale. Dans 3 cas où la bilirubine était normale et dans un cas où il n'avait pas été noté d'augmentation de l'urobilinurie à deux examens répétés, cette constatation prenait toute sa valeur.

Constatations accessoires.

Les perturbations des protéines sériques.

L'étude électrophorétique des protéines sériques au cours des A. H. acquises peut montrer des modifications importantes.

En dehors des A. H. symptomatiques où l'affection en cause peut modifier pour son propre compte les protéines (myélome etc...) on peut voir les modifications suivantes (Charbonnier et Dausset) :

— **augmentation des γ globulines**, surtout dans les formes aiguës et fébriles.

— **baisse importante des globulines α_2 et β** dans deux tiers des cas avec auto-anticorps incomplets chauds.

Pour notre part, sur 5 cas où nous avons pratiqué cette étude nous avons trouvé des γ globulines, augmentées dans 3 cas normales dans un cas, et abaissée dans un autre. Dans deux cas existait une baisse des globulines α et β .

— La splénectomie, le traitement hormonal (Cortisone, ACTH) normalisent plus ou moins complètement le tracé électrophorétique.

L'hypocholestérolémie.

Pas plus que les modifications de protéines sériques, l'hypocholestérolémie n'est un critère d'hémolyse, mais elle apparaît comme un signe l'accompagnant fréquemment et sur la signification duquel nous avons insisté plus haut (voir Chapitre II).

Classique dans l'A. H. congénitale, l'hypocholestérolémie est fréquente au cours des A. H. acquises ; Dreyfus, Dausset et Vidal sur 9 observations en constatent 6 fois l'existence. Pour notre part, sur 8 observations où le dosage du cholestérol a été pratiqué, nous constatons 5 fois un taux compris entre 1 gramme et 1 gr. 40. Après splénectomie, la cholestérolémie s'élève généralement.

III. — LES CRITÈRES CYTOLOGIQUES

L'étude cytologique du sang et de la moelle osseuse met généralement en évidence l'existence d'une **régénérescence sanguine intense**, dont la constatation chez un anémique, sans antécédents hémorragiques est un excellent signe de présomption en faveur d'un processus hémolytique.

Dans certains cas d'hémolyse brutale cependant, la moelle osseuse semble sidérée, et aucun signe de régénération n'apparaît dans le sang périphérique qui peut même être le siège d'une pancytopénie.

— L'aspect de régénérescence sanguine est cependant habituel et peut s'accompagner dans certains cas d'autres symptômes : microsphérocytose, diminution de la résistance globulaire, qui cependant, au contraire de l'anémie hémolytique congénitale sont ici inconstants.

1° Les signes de régénérescence sanguine.

a) L'érythroblastose médullaire.

— **La réaction médullaire habituelle :** l'érythroblastose médullaire signant la réaction compensatrice de régénération est de règle dans l'A. H. Il s'agit, dans l'ensemble des cas d'une érythroblastose importante normoblastique à 40-50 % et plus (le taux moyen dans nos observations est de 42,7 % sur 27 cas), qui peut dépasser la leucopoïèse.

Cette érythroblastose comporte généralement un assez grand nombre de formes jeunes du type proérythroblaste et érythroblaste basophile surtout ; les formes plus évoluées (érythroblaste polychromatophile et érythroblaste orthochromatique) sont prédominantes (Maier) mais moins que normalement. Le degré de maturation varie cependant avec l'importance de l'effort de régénération du moment.

La répartition moyenne des différents types d'érythroblastes est la suivante dans 20 de nos observations.

Proérythroblastes	2,46 %
Erythroblastes basophiles	11,46 %
Erythroblastes polychromatophiles	13,56 %
Erythroblastes orthochromatiques	14,64 %
Globules rouges nucléés	1,63 %

Erythroblastose moyenne 43,7 %.

Dans la plupart des cas, ces érythroblastes présentent des caractères cytologiques normaux, cependant dans deux cas certains d'entre eux présentaient le caractère « ferriprive » tel que l'ont décrit Revol et Morel (1950). Mais bien que l'érythropoïèse médullaire soit prédominante, les lignées granulocytaires et mégacaryocytaires sont stimulées et de nombreuses formes jeunes sont présentes.

Cette importante réaction érythroblastique médullaire représente un signe de présomption très important en faveur d'un processus hémolytique. En effet, mis à part les érythromyéloses de constatation rare, une **érythroblastose médullaire dépassant 50 %** est pratiquement caractéristique d'une anémie hémolyti-

que. L'anémie de Biermer au cours de laquelle l'érythroblastose peut être très importante comporte un facteur hémolytique plus ou moins marqué, et les érythroblastoses cancéreuses sont en règle moins importantes.

— Les réactions médullaires particulières.

Pseudo-mégaloblastiques. Les mégaloblastes et promégaloblastes n'apparaissent en principe jamais dans la moelle des A. H. (Rohr), on peut seulement signaler à titre exceptionnel les cas décrits par Mouriquand, Wenger et Revol concernant un cas d'A. H. congénitale avec une mégaloblastose médullaire à 36 %, et ceux décrits par Heilmeyer où la notion de survenue au cours d'une période de restriction et la disparition de la mégaloblastose par l'acide folique faisait discuter un facteur carentiel surajouté.

L'existence de macroérythroblastos, par contre, n'est pas exceptionnelle et ceux-ci dans certains cas peuvent revêtir un aspect pseudo-mégaloblastique.

Nous avons constaté de tels aspects chez 4 malades (obs. 9, 11, 15 et 21) après d'importantes crises de déglobulisation. Dans deux observations (11 et 15) ces macroblastos simulaient à s'y méprendre les mégaloblastos, par leur taille et l'aspect de leur chromatine.

Arrêt de maturation. Dans certaines crises hémolytiques aiguës, on peut observer à l'inverse de l'aspect hyperplasique habituel, un véritable **arrêt de maturation transitoire** (Mallarmé, Heilmeyer) que certains auteurs (Dameshek et Bloom) rapportent à un mécanisme hypersplénique.

Parfois, il ne s'agit même plus d'un arrêt de maturation mais d'une véritable **anérythroblastose transitoire** sur laquelle ont insisté Gasser, Giraud et Cazal, Owren dans l'A. H. congénitale. Notre observation 28 est une illustration particulièrement nette de ce phénomène que Dameshek compare à un véritable « shock médullaire » : à l'occasion d'une crise hémolytique suraiguë consécutive à une intoxication le malade présenta une érythroblastopénie médullaire à 1,5 %, 8 jours après la crise l'érythroblastose était à 13 % et 15 jours plus tard à 25 %.

b) La réticulocytose et l'érythroblastose sanguine.

La réticulocytose. Tantôt l'érythroblastose médullaire s'accompagne d'un passage d'érythroblastes dans le sang, tantôt elle annonce la formation plus utile pour l'organisme de macrocytes jeunes contenant des granulations filamenteuses colorables au bleu de Unna : les réticulocytes, ou hématies granuleuses de Chauffard et Fiessinger.

Les réticulocytes dont le taux normal est inférieur à 2 % augmentent nettement dans les états hémolytiques (Cade et Chalié) **où leur taux peut s'élever à 30 % et plus.**

Pour notre part, sur 19 observations où les réticulocytes ont été numérés, nous les trouvons augmentés dans 16 cas, avec un taux moyen de 16,1 % et un taux maximum de 50 %.

Parmi les 3 cas où la réticulocytose faisait défaut, l'un présentait une pancytopénie et un autre était en période de rémission, mais le troisième présentait une érythroblastose médullaire importante. L'absence de réticulocytose n'est, en effet, pas incompatible avec l'existence d'un processus hémolytique (Maier) mais sa présence est toujours d'un bon pronostic car elle prouve par sa maturation l'efficacité de la réaction cytologique correctrice.

— **L'érythroblastose sanguine**, moins constante et moins accusée que la réticulocytose est cependant d'observation assez fréquente, **son taux peut être considérable**, particulièrement lors des poussées de déglobulisation brutale chez les sujets jeunes (113 % chez l'enfant de l'observation 7 six jours après une crise hémolytique du type Lederer-Brill). Elle est de bon augure dans les cas aigus parce qu'elle prouve la réaction rapide de l'organisme qui n'a pas encore eu le temps de mûrir son érythropoïèse réactionnelle.

Sur 28 observations, nous avons 10 fois noté la présence d'érythroblastes dans le sang périphérique, dans 5 cas l'érythroblastose sanguine était minime (inférieure ou égale à 2 %), mais dans les cinq autres cas elle était comprise entre 6 et 31 % (l'un de ces malades avait présenté antérieurement dans les suites d'une poussée aiguë une érythroblastose à 113 % mais nous ne l'avons vu que quelques jours plus tard après traitement, alors que l'érythroblastose avait notablement rétrogradé).

La conséquence directe de la présence de ces formes jeunes dans le sang périphérique est l'aspect anisocytaire que prend la

lame de sang dans ces cas, avec une tendance macrocytaire plus ou moins marquée, qui peut être responsable d'un aspect diphase de la courbe de Price-Jones.

— Parallèlement à cette réaction érythropoïétique on peut voir dans le sang périphérique une augmentation des plaquettes et surtout dans certains cas une leucocytose importante qui peut dépasser 20.000 et comporter dans certains cas des métamyélocytes et des myélocytes (**réaction leucémoïde**). Cette sorte de « réaction d'entraînement » de la lignée granulocytaire fut manifeste dans cinq observations (3, 7, 10, 11, 19), où le taux des leucocytes était compris entre 18.200 et 22.400 dans les suites immédiates d'une poussée hémolytique, mais se normalisait ensuite rapidement.

— Beaucoup plus rarement (lorsque la poussée hémolytique aiguë s'accompagne d'une sidération médullaire transitoire) il peut exister associées à l'anémie une thrombocytopénie et une granulopénie et dans ce cas les réticulocytes ne sont pas augmentés.

2° La microsphérocytose et les données érythrocytométriques.

Classiquement, la sphérocytose décrite en 1919 par Naegeli était considérée comme spécifique de l'ictère hémolytique congénital (Gansslen et Haden; Debré, Lamy et Mme Schrameck). Mais depuis les travaux de Dameshek et Schwartz (1938) on sait que la sphérocytose peut se voir dans l'A. H. acquise et que toute crise hémolytique brutale, tant chez l'animal que chez l'homme, est suivie de l'apparition dans le sang de **microsphérocytes**, globules anormalement fragiles dans les solutions hypotoniques, anormalement sphériques, qui sur les étalements apparaissent plus petits, plus denses, plus colorés et dépourvus de zone claire centrale.

L'érythrocytométrie permet de préciser l'existence d'une microsphérocytose en mettant en évidence l'augmentation de l'épaisseur globulaire normalement comprise entre 1,7 et 2,5 μ (Price-Jones, Vaughan et Goddard, 1935), et la diminution du diamètre moyen (normalement voisin de 7 μ 2), le volume globulaire demeurant par ailleurs normal (environ 86 μ^3). Il s'ensuit que l'index de sphéricité (diamètre/épaisseur) normalement compris entre 2,5 et 3,5 (Heilmeyer) se trouve diminué.

Obs. —	Anti- corps —	Résist. globul. —	Réticu- locytes % —	Erythro- blastes sang. % —	Volume —	Diam. —	Epaisr —	D/E —	Courbe de Price-Jones —
4	+	5,2-2,6	4	0	81	6,6	2,35	2,8	Monophasique déviée à gauche.
8	+	5,8-4	7	0	93	6,6	2,8	2,5	Monophasique déviée à gauche.
14	0	4,2-3,8	18,5	1	—	6,4	—	—	Monophasique déviée à gauche.
28	0	4-3,2	—	0	81	5,7	3,11	1,8	—
23	0	5,4-3,2	—	0	85	6,6	2,4	2,7	—
16	+	—	—	0	98	6,34	3,1	2	Monophasique déviée à gauche.
3	+	6-3,8	29	6	106	6,6	3	2,2	Diphasique.
7	+	5,4-3,8	50	4,4	109	7,03	2,8	2,5	Diphasique.
10	+	6,8-2,6	18	31	110	7	2,8	2,5	Diphasique.
13	0	5-4	7	0	80,7	7,1	—	—	Diphasique.
5	+	6,2-3,2	15	0	103	—	2,2	3,2	Diphasique.
15	0	—	—	1	—	7,6	—	—	Diphasique.
21	0	4,6-2,8	—	0	101	7,18	2,5	2,8	Diphasique.
9	+	5,8-	50	0	—	7,8	—	—	Étalée entre 5,5 et 10,5 μ .
11	0	6,6-3,2	—	23	133	7,9	3,3	2,39	Étalée entre 5,5 et 10,5 μ .
22	0	4,4-2,6	1,2	0	108	7,4	2,5	3	Diphasique étalée entre 5,5 et 10 μ .
12	0	4,11-3,08	0,5	0	103	7	2,7	3	Normale.
18	0	4,2-3	—	2	76	6,95	2	3,5	Normale.
19	0	4,4-3,4	2,5	2	95	7,1	2,47	2,87	Normale.
20	0	4,2-3,2	2	0	85	7,2	2,08	3,4	Normale.

Etude érythrocytométrique de 20 cas d'A. H. acquise

TABLEAU A

— Dans 3 de nos cas (obs. 8, 16 et 28) il existe une **microsphérocytose nette**, le volume globulaire est normal, le diamètre moyen est diminué et l'épaisseur globulaire est augmentée.

— Dans 5 cas (obs. 3, 7, 10, 11, 12) l'**augmentation de l'épaisseur globulaire** entre 2,7 et 3,3 μ , semble témoigner d'une tendance sphérocytaire, mais dans ces cinq cas, le **volume globulaire**

moyen est augmenté entre 103 et 133 μ , et le diamètre moyen est sensiblement normal, compris entre 7 et 7,3 (sauf le cas 3 qui est un peu microcytaire). Il existe cependant une sphérocytose. Il est intéressant de constater que dans 4 de ces cas (3, 7, 10 et 11) il existe une proportion importante de réticulocytes et d'érythroblastes dans le sang périphérique, ce qui se traduit sur la courbe de Price-Jones par l'existence d'un contingent macrocytaire important et parfois d'un caractère diphasique de la courbe qui dans certains cas peut être très étalée comme dans une anémie de Biermer.

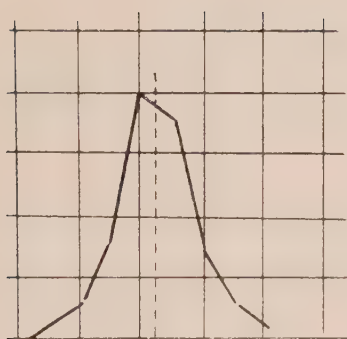
Dans ces cas, où il existe de nombreuses formes jeunes dans le sang périphérique, la notion de diamètre et de volume moyen perd donc de sa valeur, et ce qui compte beaucoup plus c'est l'aspect de la courbe de Price-Jones, qui montre l'existence ou l'absence d'une population microcytaire.

Dans 3 cas, il existe une **certaine macrocytose** (obs. 5, 21 et 22) mais **sans sphérocytose**; dans un de ces cas il existe des signes nets de régénération (obs. 5). Dans 2 cas (21, 22) les signes de régénération manquent et la macrocytose semble en rapport avec l'existence d'une cirrhose hépatique.

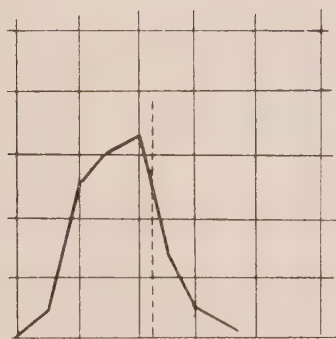
— Dans 4 cas enfin, les **caractéristiques érythrocytaires sont voisines de la normale** (obs. 13, 18, 19, 20) et les courbes de Price-Jones sont également voisines de la normale si l'on excepte le caractère diphasique de l'une d'elles (obs. 13) et un peu étalé d'une autre (obs. 18).

— La courbe de Price-Jones.

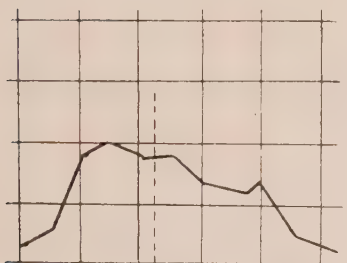
Si l'on considère maintenant le problème sous l'angle de la signification de la courbe de Price-Jones dans ces cas, on voit que l'on peut en distinguer plusieurs types (voir Planche II) :



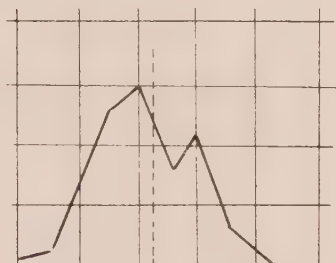
Obs. 20
Courbe normale



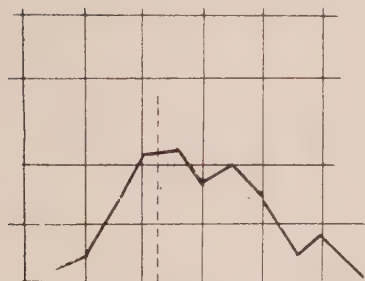
Obs. 8
Courbe microcytaire



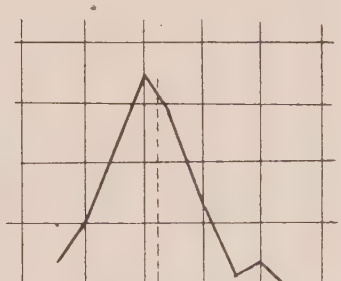
Obs. 10
Courbe diphasique
(micro + macrocytose)



Obs. 21
Courbe diphasique
(normo + macrocytose)



Obs. 11
Courbe étalée pseudo-biermérienne
Avant traitement



Obs. 11
Après traitement (Cortisone)

La courbe de Price-Jones dans les A. H. acquises

1. **Courbe de silhouette normale mais dérivée vers la gauche.**
Cette courbe correspond à des cas avec microsphérocytose sans signes importants de régénération dans le sang périphérique (obs. 4, 8, 16).

2. **Courbe étalée d'allure monophasique ou diphasique.**

a) **Courbe diphasique avec un contingent microcytaire et un contingent macrocytaire** (obs. 3, 7, 10, 13) : il existe généralement dans ces cas une macrocytose avec sphérocytose (3, 7, 10). Le caractère dimorphe de la courbe s'explique par l'existence d'un contingent pseudo-microcytaire en rapport avec la sphérocytose et d'un contingent macrocytaire signant la régénérescence médullaire (réticulocytes, érythroblastes (obs. 3, 7, 10, 13).

b) **Courbe diphasique avec un contingent normocytaire et un contingent macrocytaire.**

Le volume moyen est généralement également augmenté dans ces cas, de même que le diamètre moyen, mais il n'y a généralement pas de sphérocytose et la courbe est une courbe normale flanquée sur la droite d'un contingent macrocytaire (5, 15, 21).

c) **Courbes étalées monophasiques pseudo-biermériennes.**

Dans certains cas (9, 11, 22), la courbe de Price-Jones est très étalée entre 5 et 10 μ , d'allure monophasique et comporte un fort contingent macrocytaire, à tel point qu'elle rappelle les courbes que l'on voit au cours de l'anémie de Biermer.. Ces cas (n° 22 excepté, mais il s'agit d'une cirrhose avec hémolyse) correspondent à des poussées réticulocytaires et érythroblastiques sanguines marquées (50 % de réticulocytes dans l'obs. 9, 23 % d'érythroblastes dans l'obs. 11).

3. **Courbes normales ou paranormales.**

Ces courbes (obs. 12, 18, 19, 20) correspondent en général à des cas où les caractéristiques globulaires sont normales tandis que les signes de régénération sont peu marqués.

— Si l'on veut tirer la conclusion de ces constatations, on voit qu'elles se résument aux points suivants :

— possibilité d'une microcytose liée à la sphérocytose ;

- possibilité d'une macrocytose liée à la réticulocytose et à l'érythroblastose ;
- possibilité d'une normocytose lorsqu'il n'y a pas sphérocytose ni régénération marquée.
- Ces possibilités peuvent se combiner et suivant l'importance des contingents la courbe aura des silhouettes variées.

3° Les sidérocytes.

Grüneberg, en 1941, a montré que certains G. R. (« sidérocytes ») présentaient des granulations colorables en bleu par la réaction au Bleu de Prusse. La coloration montre l'existence de granules bleus, fins, de nombre et de forme variables, revêtant l'aspect d'une fine poussière ou de petits grains. Les sidérocytes représentent dans un sang normal 0,5 à 0,8 % de la totalité des G. R. Grüneberg a trouvé des sidérocytes chez le fœtus et leur a attribué de ce fait des rapports avec la synthèse de l'hémoglobine.

Case de son côté a remarqué que leur nombre augmentait au cours de l'intoxication par la phénylhydrazine, et considère le sidérocyte comme un G. R. sénescant dont les granulations sont en rapport avec le catabolisme de l'hémoglobine.

Pappenheimer, Thomson, Parker et Smith ont, à leur tour, décrit, en 1945, des hématies à granulations ferriques (les corps de Pappenheimer) qui semblent en rapport avec la synthèse de l'hémoglobine, et dont Fadzean et Davis discutent l'identité avec les sidérocytes.

Comme on le voit, l'accord est loin d'être fait sur la signification des sidérocytes qui vraisemblablement n'est pas univoque. Quoi qu'il en soit, ceux-ci ont été rencontrés en nombre augmenté dans l'intoxication saturnine (10 à 30 %), les intoxications par les solvants industriels (9 à 10 %), les brûlures sévères (3 à 10 %), l'anémie pernicieuse non traitée (10 à 30 %), l'anémie à hématies falciformes (40 %), l'ictère hémolytique congénital où ils pourraient atteindre jusqu'à 100 % (Wintrobe) et après splénectomie où leur nombre peut s'élever jusqu'à 80 %.

On voit qu'à l'heure actuelle il est encore impossible de considérer les sidérocytes comme un critère d'hémolyse, mais leur fréquence dans les syndromes hémolytiques, mérite que leur recherche soit pratiquée systématiquement.

4° L'érythrophagocytose.

Dans des cas qui demeurent rares, on peut rencontrer dans le sang des « **leucocytes érythrophagocytaires** » (Ehrlich, 1891 ; Kämmerer et Meyer, 1909 ; Eason, Hirschfeld, Hoover et Stone ; Meyer et Emmerlich). Ces « érythrophagocytes » témoignent généralement d'une hémolyse suraiguë, et Landolt en a décrit dans un cas de syndrome de Lederer-Brill où ils existaient dans le sang et la moelle osseuse. Merli (1951) en a rencontré dans les mêmes conditions, et Schubothé et Altmann dans des cas d'A. H. avec agglutinines froides.

Certains auteurs pensent que ces constatations témoignent d'une « opsonification » du G. R. par un auto-anticorps, ou d'une atteinte de sa membrane (Heilmeyer).

Bessis a récemment pu filmer de semblables phénomènes et étudier ainsi parfaitement leur mécanisme.

5° La résistance globulaire.

La fragilité des globules rouges aux solutions hypotoniques fut mise en évidence dès 1907 par Chauffard dans l'A. H. congénitale. Cette fragilité fut alors considérée comme un des signes de laboratoire les plus caractéristiques de la maladie qui pouvait ainsi être différenciée des ictères d'origine hépatobiliaire où la résistance est augmentée.

Par la suite, Widal, Abrami et Brulé montrèrent (1907) qu'il existait également une fragilité globulaire dans les A. H. acquises, mais que celle-ci nécessitait pour être mise en évidence, d'opérer sur hématies déplasmatisées.

Depuis cette époque, de nombreux auteurs ont montré que dans l'A. H. acquise la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques est fréquente, et liée à l'existence de microsphérocytes, mais que parfois la résistance globulaire est normale.

Différents autres procédés ont alors été mis en œuvre pour essayer de mettre en évidence une fragilité globulaire non décelable par les solutions hypotoniques : étude de la fragilité des hématies à l'agitation, à l'alcalinité, à l'acidité (Ham), à la lysolécithine (Singer), à la chaleur, au vide, etc...

Les tests de résistance à la lysolécithine, à l'alcalinité ou au vide, ne semblent guère présenter d'intérêt pratique, — quant

aux autres tests ils peuvent parfois compléter utilement le test classique de Widal.

— D'une manière générale, la fragilité globulaire semble particulièrement marquée dans les A. H. avec auto-anticorps (sur 11 cas nous la trouvons augmentée 8 fois dans ces conditions contre 4 fois sur 13 dans les cas sans anticorps).

Cette fragilité semble avant tout liée dans ces cas à la fixation des anticorps sur les hématies et généralement va de pair avec la sphérocytose, le sphérocyte étant un G. R. pré-hémolytique (Dameshek et Schwartz).

Donc, **au cours des A. H. acquises, la résistance globulaire n'est diminuée que de façon inconstante**, et il semble que comme la microsphérocytose, elle soit particulièrement constatée lors des poussées hémolytiques importantes en rapport avec l'existence d'auto-anticorps. Sur 14 cas avec anémie marquée (G. R. $< 2.000.000$) dont 9 avec auto-anticorps, nous trouvons, en effet, 10 fois une diminution de la résistance globulaire osmotique, et une sphérocytose dans 6 cas (sur 10 où elle fut recherchée).

Dans 9 cas où le chiffre des hématies est supérieur à 2.000.000 nous trouvons deux fois seulement la résistance globulaire diminuée, et une seule fois (sur les 7 cas où elle fut recherchée) l'existence d'une sphérocytose.

Techniques.

1. La résistance osmotique.

La résistance osmotique a été recherchée dans tous les cas selon la technique classique de Widal, sur hématies déplasmatisées.

2. La résistance mécanique (d'après Dreyfus, Dausset et Widal).

Technique. — Mettre dans un tube 3 cc. d'une suspension globulaire à 5 %, ajouter 3 billes de verre de calibre constant.

— Agiter pendant 30 minutes avec un agitateur de Kahn.

— Mesurer l'hémolyse par rapport à celle d'un sang normal témoin.

— Le dosage de l'hémoglobine dans le liquide est pratiqué par la technique de Wu, modifiée par Bing et Baker. Normalement, le taux de l'hémoglobine libérée dans les sangs témoins est situé entre 37 et 147 mmgr. pour 100 cc. avec une moyenne de 77,7 mmgr.

N. B. — On peut également (Maier) mesurer la résistance mécanique de la même façon après un **séjour de 18 heures à l'étuve à 37°**. Avec cette méthode plus sensible, le taux d'hémoglobine libérée se trouve située entre 204 et 298 mmgr. pour 100 cc. avec une moyenne de 249 mmgr.

3. La résistance à l'acide (d'après Dreyfus, Dausset et Widal).

Technique. — A 0,10 cc. de culot de globules lavés du sang à étudier, on ajoute 1 cc. de sérum normal isogroupe et 0,05 cc. d'HCl N/3.

— On porte le tube 15 minutes à l'étuve, puis on centrifuge. L'hémolyse se lit dans le liquide surnageant et peut être mesurée par la technique de Wu; normalement il n'y en a aucune.

La diminution de la résistance à l'acide serait caractéristique de la maladie de Marchiafava (Dacie).

4. Résistance à la chaleur (d'après Hegglin et Maier).

Technique. — On met à l'étuve à 37° pendant 18 heures, un tube de **sang coagulé** du malade et des tubes de sang normal. On compare ensuite l'hémolyse avec celle des sangs témoins qui normalement est pratiquement nulle. Et on peut doser comparative-ment l'hémoglobine libérée, par le procédé précédemment indiqué.

5. L'épreuve du temps d'hémolyse à l'étuve à 37° (d'après Caroli, Estève, Paraf et Robineau).

(Cette épreuve aurait l'avantage d'être moins artificielle que l'étude de la résistance osmotique de Chauffard, l'épreuve à la lécithine de Singer et l'acide-test de Ham.)

Elle nécessite comme condition essentielle de prélever et de recueillir aseptiquement le sang.

Technique. — Une série de 8 tubes sont préparés de la façon suivante :

Tube N° 1 - 2 cc. de sang total du malade (sang défibriné ou recueilli sur anticoagulant).

Tube N° 2 - 2 cc. de sang total d'un sujet du même groupe (défibriné ou recueilli sur anticoagulant).

Tube N° 3 - 1 cc. de plasma ou de sérum du malade.

Tube N° 4 - 1 cc. de plasma ou de sérum du sujet témoin.

Tube N° 5 - 1 cc. de plasma témoin + 5 gouttes de G. R. témoins lavés 3 fois.

Tube N° 6 - 1 cc. de plasma du malade + 5 gouttes de G. R. du malade lavés 3 fois.

Tube N° 7 - 1 cc. de plasma témoin + 5 gouttes de G. R. du malade lavés 3 fois.

Tube N° 8 - 1 cc. de plasma du malade + 5 gouttes de G. R. témoins lavés 3 fois.

(Les tubes 3 et 4 servent de base de comparaison pour apprécier l'hémolyse.)

On bouche les tubes de façon hermétique, et on les porte à l'étuve à 37° C.

L'hémolyse est lue au bout de 6, 12, 18, 24, 36, 48 et 72 heures.

Les sangs normaux hémolysent à l'étuve à partir du quatrième jour et on ne note jamais d'hémolyse avant la soixante-douzième heure.

Dans les anémies hémolytiques congénitales, on constate, à partir de la trente-sixième heure ou de la quarante-huitième heure une hémolyse dans les tubes 1, 6 et 7. Dans la maladie de Marchiafava-Micheli l'hémolyse peut se voir dans les mêmes tubes dès la sixième heure.

Cette épreuve est en même temps une « **épreuve d'incubation croisée** » qui permet théoriquement de déterminer la responsabilité globulaire ou plasmatique du processus hémolytique. Ainsi dans les hémolyses procédant d'un trouble globulaire l'épreuve est positive dans les tubes 1, 6 et 7 et dans celles procédant d'un trouble sérique elle est positive dans les tubes 1, 6 et 8.

Cependant, comme le montrent Dausset et Vidal, cette épreuve parfaitement claire dans les anémies hémolytiques congénitales et la maladie de Marchiafava-Micheli est d'interprétation plus délicate dans les A. H. acquises avec auto-anticorps; si l'anticorps est surtout fixé sur les G. R. l'hémolyse survient dans les tubes contenant les hématies du malade; si l'anticorps est à la fois fixé sur les globules et libre à un taux élevé dans le plasma, l'hémolyse est observée dans tous les tubes.

N. B. — L'épreuve d'incubation croisée peut être réalisée en milieu plasma-albumine et en présence de complément de cobaye selon la technique de Neber et Dameshek, qui a l'avantage supplémentaire de pouvoir déterminer le titre de l'hémolysine.

6. La survie des globules rouges transfusés.

Le moyen théoriquement le plus simple et le plus logique pour mettre en évidence directement un processus hémolytique, est certainement celui qui consiste à étudier la survie de globules rouges sains transfusés au malade.

a) Le principe de cette méthode est basé sur l'**agglutination différentielle** ; elle fut décrite par Todd et White (1911), appliquée à l'homme par Ashby (1919) et modifiée par Wiener et Schaefer (1940), Young et coll. (1947).

Dans les premières techniques, on transfusait à un malade A ou B un sang O et l'on repérait ensuite les G. R. du malade en les agglutinant par un sérum anti-A ou anti-B; les G. R. non agglutinés correspondaient aux G. R. transfusés. Malheureusement, cette technique était source d'erreurs, dues en particulier à la coagglutination des G. R. du donneur et du receveur, particulièrement lorsque les G. R. du donneur étaient peu nombreux. La découverte ultérieure du sérum anti-M et anti-N, anti-Rh et surtout du sérum anti-O, permet d'étudier également l'agglutination des G. R. du donneur, la méthode devient de ce fait beaucoup plus juste.

La **technique** consiste dans ce cas (Formaggio et Piovela) à vérifier tout d'abord la non-agglutinabilité des G. R. du receveur par le sérum anti-O, avec la dilution du sérum-test employée. Puis après avoir numéré la totalité des G. R. on numère les globules du receveur après agglutination par le sérum anti-O, et l'on vérifie le chiffre obtenu en numérant les G. R. transfusés et en additionnant les deux chiffres qui doivent correspondre au chiffre de la numération simple.

Une courbe de la survie des hématies transfusées est établie qui montre que le taux de survie normalement de 70 à 80 jours (Formaggio, Lüdin) peut être sensiblement raccourci à 25, 10, 7 jours et même moins. La courbe qui normalement est rectiligne, est incurvée dans ces cas (courbe exponentielle d'Ashby). Il est à signaler qu'assez souvent (Formaggio et Piovela) dans la courbe descendante existe vers le huitième jour un ressaut qui semble correspondre à la libération de G. R. mis en réserve.

Dans les A. H. congénitales, les G. R. sains transfusés au malade ont une vie normale au contraire des A. H. acquises (Lüdin).

Inversement, les G. R. d'A. H. acquises, transfusés à un sujet sain ont une survie normale, tandis que ceux d'A. H. congénitale ont une survie brève.

b) Plus récemment, ces techniques ont été perfectionnées par l'utilisation des **hématies marquées** avec différents corps radioactifs C14, Fe55, Fe59, N15, phosphore radioactif (Lehmann et coll., 1952), isotope du chrome (Ebogh et coll., 1953).

Ces techniques sont d'un grand intérêt sur le plan de la recherche, mais elles sont difficilement utilisables en pratique courante. En effet, les techniques de marquage des hématies sont complexes et laborieuses, et les techniques d'agglutination différentielle elles-mêmes demandent à la fois beaucoup de temps et d'expérience de la méthode.

IV. — LES CRITÈRES IMMUNOLOGIQUES

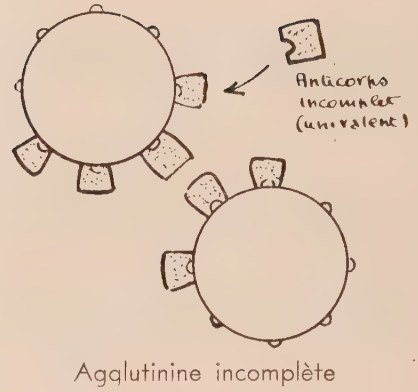
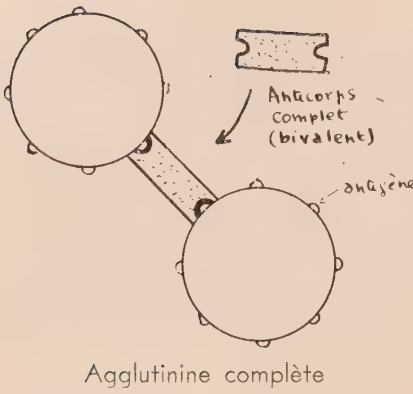
La recherche des facteurs hémolytiques sérologiques ne représente pas à vrai dire une enquête permettant d'affirmer ou de rejeter l'existence d'une hémolyse car, jusqu'à plus ample informé, toutes les A. H. acquises ne s'accompagnent pas d'anticorps et la présence d'anticorps peut se voir en l'absence d'un processus hémolytique.

Il s'agit donc, à proprement parler, d'une recherche qui permettra d'attribuer dans certains cas la cause de l'hémolyse à un processus immunologique.

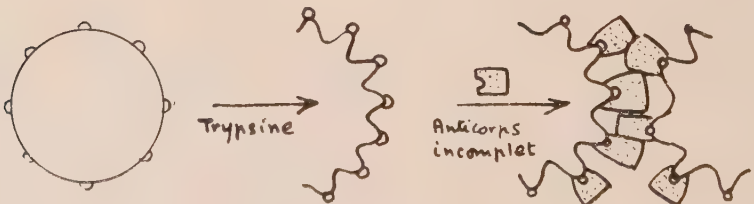
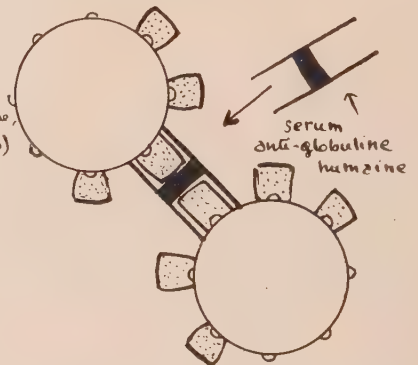
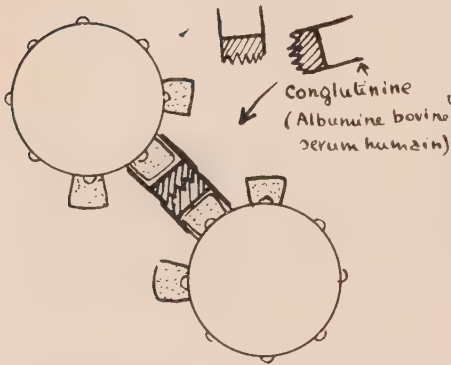
Sous quelle forme se présentent **in vivo** les anticorps hémolytiques, par quel mécanisme aboutissent-ils à l'hémolyse ? Nous avons vu à propos de la pathogénie que nous en étions réduits sur ce point à des hypothèses.

Cependant, d'après les réactions qu'ils déterminent **in vitro**, on peut grossièrement schématiser les anticorps de la façon suivante :

1. **Anticorps agglutinants**, dont l'existence dans le sérum du malade peut entraîner l'agglutination de ses propres globules (auto-anticorps) et des globules des sujets du même groupe (iso-anticorps).



I. - Action des agglutinines en milieu salin



II. - Différents moyens de mettre en évidence les agglutinines incomplètes

Suivant leur optimum thermique d'action, on divise ces anticorps en « agglutinines froides » et « agglutinines chaudes ».

Mais surtout on distingue parmi eux les **anticorps complets** (ou bivalents) qui produisent l'agglutination des hématies suspendues en milieu salin (sérum physiologique) et albumineux et les **anticorps incomplets** (ou univalents) qui peuvent être libres dans le sérum ou fixés sur les hématies, et qui sont incapables de produire l'agglutination de celles-ci en milieu salin. Il est alors nécessaire pour obtenir une agglutination de pratiquer la réaction en milieu albumineux afin d'apporter une « conglutinine » qui agit comme si elle transformait les anticorps incomplets en anticorps complets.

— On peut également mettre en évidence ces anticorps par le moyen des hématies modifiées par la trypsine qu'ils sont alors capables d'agglutiner.

— Enfin, on peut détecter ces anticorps qui sont des globulines, par l'intermédiaire du sérum de Coombs (sérum anti-globuline humaine) qui entraîne l'agglutination des globules sur lesquels sont adsorbés des anticorps.

La différence entre ces anticorps complets et incomplets, et les différents moyens de les mettre en évidence sont représentés de façon très schématique dans les figures ci-contre (Planche III) que nous empruntons à Wiener.

2. **Les hémolysines.** A côté de ces anticorps agglutinants dont on peut penser qu'ils réalisent le premier temps de l'hémolyse, existent des anticorps directement hémolysants : ce sont les hémolysines dont Chauffard et Troisier avaient déjà montré l'existence. Il s'agit alors de substances sériques entraînant directement l'hémolyse des G. R. du malade (autolysines) et des sujets de même groupe (isolysines) sans agglutination préalable. Dans la plupart des cas cependant le sérum de ces malades comporte également des anticorps agglutinants.

Ainsi pouvons-nous, par des techniques de laboratoire, malheureusement encore bien imparfaites, malgré leur complexité, mettre en évidence des hémolysines dont l'action *in vivo* doit être comparable à l'action *in vitro*, et des anticorps agglutinants dont il est permis de penser que les agglutinations intravasculaires qu'ils peuvent entraîner et surtout la fragilisation, et l'opsonifica-

tion des hématies sur lesquelles ils se fixent, déterminent in vivo l'hémolyse par suite de l'existence de facteurs supplémentaires tels que le traumatisme circulatoire et la fonction phagocytaire du S.R.E.

A. — LES ANTICORPS AGGLUTINANTS

1° Anticorps complets.

a) Les agglutinines froides.

— Les agglutinines froides responsables de l'**auto-agglutination spontanée** des hématies signalée chez l'homme dès 1889 par Hayem sont des anticorps généralement non spécifiques (cependant certaines agglutinines de groupe, anti-M, anti-P, peuvent agir à basse température) que les recherches électrophorétiques ont montré appartenir au groupe des γ globulines (Stats).

— Ces agglutinines sont de constatation très fréquente : Landsteiner, Mino ont montré qu'on pouvait les rencontrer **fréquemment chez les sujets sains**, et les résultats obtenus par les travaux ultérieurs, que rapporte Eyquem, confirment cette fréquence (Amzel et Hirsfeld : 112 cas positifs sur 238 sujets, Kettel : 580 sur 600, Belk : 140 sur 265). Mais, le titre de l'agglutinine chez le sujet sain n'atteint que rarement 1/64 et exceptionnellement 1/128 chez l'adulte.

En pratique, **tout taux d'agglutinines froides inférieur à 1/32 peut être considéré comme sans valeur pathologique**, et **tout taux supérieur ou égal à 1/64 comme symptomatique d'un état morbide**.

— Une augmentation du taux des agglutinines froides peut se voir au cours de la maladie de Raynaud, du paludisme, du Kala-azar, de la trypanosomiase, de la mononucléose infectieuse, etc., mais c'est **essentiellement au cours de certaines anémies hémolytiques acquises et des pneumonies atypiques primitives à virus qu'on observe les titres les plus élevés** (Eyquem).

Ainsi, ces agglutinines apparaissent-elles, tantôt comme une simple constatation sérologique sans conséquence pathologique,

tantôt comme une cause d'agglutination intravasculaire et d'hémolyse.

— Leur rôle hémolytique semble en rapport dans les pneumonies à virus avec **l'importance de leur titre**, leur **persistance inusitée**, et le **degré de leur amplitude thermique**.

— Le fait que dans plus de la moitié des cas d'A. H. avec agglutinines froides, il existe des antécédents de pneumonie atypique a fait évoquer la possibilité d'une étiologie virale dans les cas où l'étiologie demeure méconnue.

— Nous avons trouvé des agglutinines froides dans 6 cas d'A. H. acquises ; dans 3 cas (obs. 1, 2, 8) ces auto-agglutinines étaient à un taux pathologique (1/2.000.000, 1/64 et 1/256.000) et s'accompagnaient d'**auto-agglutination spontanée sur lame**. Dans un seul cas (obs. 1, hémoglobinurie paroxystique a frigore) les agglutinines étaient encore actives à 37° à 1/65. Dans 3 cas (obs. 3, 7, 9) le taux des agglutinines froides était inférieur à 1/32.

Si dans certains cas les anémies hémolytiques en relation avec des anticorps froids présentent une évolution défavorable (Heilmeyer et Schubothé, nos obs. 1 et 8) leur pronostic est cependant généralement bien meilleur que celui des A. H. liées à la présence d'anticorps chauds (Wiener et coll.).

Technique (d'après Eyquem).

— Prélever (si possible à 37°) 5 cc. de sang sur citrate et 5 cc. sur tube sec sans anticoagulant.

Effectuer l'examen le plus tôt possible après avoir placé les deux tubes dans un bain-marie à 37° pendant 30 minutes.

— Centrifuger, à 37° si possible, sinon replacer les tubes à 37° après centrifugation de façon à éluer l'agglutinine froide qui sans cela se fixerait sur le culot globulaire.

— Prélever le plasma et le sérum à 37°.

— Laver trois fois les G. R. du malade avec du sérum salé isotonique à 37° et en préparer une suspension à 5 % en sérum salé isotonique, dont on vérifiera la non-agglutination à 3°. Préparer de la même façon une suspension à 5 % de G. R. d'un donneur connu de groupe O.

— Répartir ensuite le sérum dans deux séries de tubes à hémolyse à raison de 0,2 cc. par tube d'une solution en sérum salé isotonique de dilutions croissantes : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, etc...

Dans chaque tube de la première série, on ajoutera 0,05 cc. de la suspension à 5% des globules du malade, et dans chaque tube de la deuxième série, la même quantité de la suspension de globules du groupe O.

Les tubes sont alors agités et placés à la glacière à 3°. La lecture (qui peut se faire de la 18^e à la 48^e heure) doit être faite au miroir concave, **de suite après la sortie de la glacière** : elle permet, en notant la dilution extrême pour laquelle il existe encore une agglutination, d'apprécier le taux des auto-agglutinines dans les tubes de la première série, et celui des iso-agglutinines dans ceux de la deuxième.

On recherche ensuite leur amplitude thermique en étudiant leur titre après un passage de 30 minutes à 20°, puis à 37° (où généralement l'agglutination disparaît).

Causes d'erreur : Cette technique est simple et il faut seulement éviter d'interpréter comme une agglutination froide :

a) **la formation de rouleaux** due à l'empilement des G. R. qui est plus marquée à 37° qu'à basse température et qui disparaît par addition de lécithine, de kaolin, ou de glucine, ou encore en diluant le sérum. Eventuellement, l'examen microscopique lève les doutes.

b) **Le phénomène de Thomsen-Friedenreich**, ou agglutination d'origine bactérienne que l'on évite en n'utilisant que des G. R. et des sérums stériles.

b) Les agglutinines chaudes.

Dans la plupart des cas la constatation d'agglutinines complètes actives à 22 ou 37° est en rapport avec l'existence d'agglutinines froides présentant une grande amplitude thermique d'activité (obs. 1).

Cependant, dans certains cas, exceptionnels il est vrai, une auto-agglutination se produisant à 37° a été notée dans l'A. H. (Johnson ; Kuhns et Wagley ; Lubinski et Goldbloom ; Reisner et Kallstein ; Gasser et Hollander ; Charmot et coll.). Notre malade de l'observation 10 présentait en même temps que des anticorps chauds incomplets, une auto-agglutination à chaud en milieu salin. Il s'agissait cependant vraisemblablement dans ce cas, comme dans la plupart des cas pour Dacie, d'une fausse agglutination en rapport avec l'état physique particulier des G. R. enrobés par l'anticorps incomplet et qui apparaît aussi bien lorsqu'on emploie le sérum d'un sujet normal. Il faut, pour admettre l'existence d'anticorps chauds complets dans ces cas, qu'une iso-agglutination soit aussi obtenue (Dacie).

Technique. — La recherche des agglutinines chaudes se pratique de façon très simple. Prélèvement de sang sur tube sec.

— Après coagulation on prélève 1 à 2 cc. de sérum que l'on répartit dans deux séries de tubes à hémolyse à raison de 0,2 cc. par tube d'une solution de dilution croissante : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, etc...

— On prépare une suspension à 5 % de G. R. du malade, et de G. R. du groupe O Rh —, lavés trois fois dans du sérum physiologique. On ajoute ensuite 0,05 cc. de G. R. du malade dans chaque tube de la première série, et la même quantité de G. R. O Rh — dans chaque tube de la deuxième série. Les lectures se font au miroir concave, après un passage à l'étuve à 37° pendant une heure et à la température de la pièce (22°) pendant le même temps pour une autre série de tubes.

2° Les anticorps incomplets.

— Dans certains cas, l'anémie hémolytique peut être liée à la présence d'anticorps incomplets qui ne peuvent être mis en évidence par les techniques précédentes en milieu salin.

Il est alors nécessaire pour mettre ces anticorps en évidence de faire appel à des techniques spéciales :

— **Technique de congutination en milieu albumineux** (Diamond et Denton, Neber et Dameshek) : l'albumine bovine apportant une « congutinine » qui permet l'agglutination.

— **Test de Coombs** (Coombs, Mourant et Race) qui permet l'agglutination de G. R. recouverts d'anticorps incomplets par un sérum de lapin anti-globuline humaine.

— **Technique de modification des hématies par la trypsine** (Morton et Pickles) ou la papaïne.

— Le perfectionnement de ces techniques, a fait faire d'énormes progrès à l'étude des anémies hémolytiques car, comme nous allons le voir, c'est le plus souvent des anticorps incomplets qui sont rencontrés dans cette affection.

a) **Anticorps froids incomplets.**

La présence d'anticorps froids incomplets non spécifiques peut être rencontrée dans un grand nombre de sérums normaux (Dacie) après passage à la glacière pendant une heure et plus, du sang coagulé. Ces anticorps se fixent alors sur les G. R. qui deviennent agglutinables par le sérum de Coombs.

Ces anticorps restent fixés sur les globules même après réchauffement à 37° et ceci peut être à l'origine de tests de Coombs faussement positifs lors de la recherche d'anticorps chauds, lorsque le sang à tester a séjourné à la glacière.

Cependant, la sensibilisation des G. R. à froid peut être partiellement ou totalement inhibée par la présence d'oxalate, de citrate, ou d'héparine (Dacie).

Sans que l'on sache bien si ces anticorps jouent un rôle dans la pathogénie des anémies hémolytiques, il est intéressant de constater qu'on a pu les observer à des concentrations élevées chez des sujets présentant un taux important d'agglutinines froides complètes (Van Loghem et coll. ; Dacie).

Dans notre observation 3, les agglutinines froides étaient accompagnées d'anticorps froids incomplets qui disparurent après une série de transfusions.

b) Anticorps chauds incomplets.

L'existence d'anticorps chauds incomplets au cours des anémies hémolytiques est très fréquente (Boormann, Dodd et Loutit; Evans et Duane; Owren; Dameshek, etc...), Sacks, Workmann et Jahn, en 1952, en relèvent 147 cas collectés dans la littérature et de nombreuses observations en ont été publiées depuis — tant dans les formes idopathiques que dans les formes symptomatiques. Les anticorps incomplets ont été mis en évidence également dans de nombreuses maladies : lupus érythémateux disséminé, rhumatisme articulaire aigu, néphrite aiguë, hépatite infectieuse, syphilis acquise (Zoudendyk et Gear, 1951).

De ce fait, leur constatation ne permet pas d'en inférer pour autant qu'il s'agit d'un syndrome hémolytique, mais au cours d'une anémie hémolytique confirmée, elle permet de conclure à son origine immunologique vraisemblable. Le rôle pathogène des anticorps chauds dans les anémies hémolytiques acquises paraît, en effet, actuellement bien établi; il existe, semble-t-il, un certain parallélisme entre leur taux et l'activité du processus hémolytique (Evans et Duane) et le tableau clinique semble dépendre dans un grand nombre de cas de la concentration des anticorps et de la durée de leur action (Heilmeyer; Gasser).

Recherche de l'agglutination des hématies en milieu albumineux.

Cette technique a été mise au point par Diamond et Denton en 1945, puis par Wiener, pour la détection des anticorps incomplets anti-Rh, elle a été appliquée pour la première fois à l'étude des A. H. acquises en 1947 par Dameshek et Neber.

Cette méthode qui est simple et sensible est d'un grand intérêt pour la recherche des anticorps incomplets comme l'a montré Dameshek.

Sa sensibilité est voisine de celle du test de Coombs (Dausset et Vidal) et les résultats obtenus par les deux méthodes sont pratiquement parallèles.

L'étude sérologique de 9 cas d'A. H. avec auto-anticorps nous a montré l'existence 8 fois d'une agglutination en milieu albumineux positive en même temps que le test de Coombs (dans un cas; seul le test de Coombs était positif) (voir Tableau B).

Obs.	Moment de l'examen	Fragilité globulaire	Agglutinines complètes (milieu salin)				(milieu albumineux)				Test de Coombs				Iso- agglut. G. R. trypsi- nises		Hémo- lysines	
			Froid		Chaud		Froid	Chaud		Chaud	Chaud		Iso	G. R. trypsi- nises	Chau- des ques	Dif- féren- ces	Chau- des ques	Dif- féren- ces
			Auto	Iso	Auto	Iso		Auto	Iso		Auto	Iso						
1	Avant traitement.	Osmo- tique — 5-3,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	Avant traitement.	— 5,9-5,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Avant traitement. Après transfusions.	— 5,2-3,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	Avant traitement. Après Cortisone. Après rechute. Après Cortisone (2 ^e traitement).	— 5,2-4 5,2-6 4,8-3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	En cours de traite- ment. Un an plus tard.	— 5,4-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	Avant traitement. Un an plus tard.	— 5,2-3,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	En cours de traite- ment.	— 5,4-3,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	Avant traitement.	— 5,8-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	Après splénectomie. Avant traitement.	— 5,8-3,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	Avant traitement. Après splénectomie. Après Cortisone.	— 5,6-3,4 6,8-2,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	Avant traitement. Après Cortisone splénectomie.	— 6,8-3,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Constatations immunologiques dans 11 cas d'A. H. acquises avec auto-anticorps
TABLEAU B

Ce test permet enfin de distinguer les anticorps complets (qui se manifestent également en milieu albumineux) des anticorps incomplets en comparant les taux d'agglutination en sérum physiologique et en albumine (Diamond et Denton).

Technique (d'après Neber et Dameshek).

La méthode est simple et consiste à préparer (en même temps que l'on met en train la recherche des agglutinines complètes froides et chaudes) 6 séries de tubes (pour étudier la réaction à 4°, 22° et 37°) que l'on répartira en deux groupes :

Dans chaque tube, on mettra 0,2 cc. de sérum du malade à des dilutions croissantes (1/2, 1/4, 1/8, etc...) dans de l'**albumine bovine** à 30 % (et non dans du sérum physiologique).

Dans chaque tube du premier groupe on ajoutera 0,05 cc. de **G. R. du malade**, lavés trois fois, en suspension à 5 % dans l'**albumine bovine**.

Dans chaque tube du deuxième groupe on ajoutera la même quantité de **G. R.** d'un sujet connu du groupe O Rh — en suspension à 5 % dans l'**albumine bovine**.

Les tubes seront portés aux différentes températures, et la lecture se fera comme précédemment.

Technique en Slide-test.

Le test de conglutination peut être qualitativement réalisé de façon rapide sur une lame chauffée, éclairée par transparence, c'est le slide-test (Diamond et Abelson) qui permet une recherche rapide de l'existence d'agglutinines incomplètes chaudes en évitant l'incubation.

La plaque chauffante étant à 40-45°, on y dépose 0,1 cc. du sérum à examiner dilué dans de l'albumine à 30 % (2 volumes de sérum pour un volume d'albumine), et on ajoute 0,2 cc. d'une suspension à 40 % (dans leur propre sérum) des **G. R.** à tester (**G. R.** du malade pour les auto-anticorps, puis d'un sujet O Rh — pour les iso-anticorps).

On agite alors doucement la plaque, et l'agglutination si elle doit apparaître, se manifeste généralement en moins de trois minutes.

Si l'on hésite entre rouleaux et agglutination, on ajoute une goutte de sérum physiologique qui fait disparaître les rouleaux.

Test de Coombs.

Ce test, mis au point en 1945 par Coombs, Mourant et Race, est d'une réalisation simple et d'un enseignement très précieux dans la recherche des anticorps incomplets. Cependant, s'il constitue un moyen très pratique pour le diagnostic sérologique des A. H., il présente l'inconvénient de demeurer avant tout un **test qualitatif**. En effet, il consiste à étudier l'agglutination des hématies en présence d'un sérum-test qui seul peut être dilué. Or, le titre de la dilution du sérum anti-globuline donnant encore une réaction positive n'a pas de valeur en soi pour définir de façon précise le degré de sensibilisation de l'hématie par l'anticorps (Dausset).

— Le test de Coombs direct permet de mettre en évidence les anticorps fixés sur les globules, et le test indirect ceux en liberté dans le sérum.

Dans 27 cas d'A. H. acquise où nous l'avons pratiqué, nous avons trouvé le test positif 9 fois (8 fois sur 14 dans les A. H. idiopathiques, et 1 fois sur 13 dans les A. H. symptomatiques). Dans 4 cas, le test était positif dans sa forme directe et indirecte, dans 5 cas il était seulement direct.

Technique.

— **Test de Coombs direct** (d'après Coombs, Mourant et Race).

On met en présence sur la lame de verre chauffée à 40° d'un « slide-test » une goutte d'une solution à 50 % de G. R. du malade (lavés trois fois) dans du sérum physiologique et deux gouttes de sérum de Coombs.

On homogénéise le tout avec une baguette de verre et on remue doucement la plaque chauffante. L'agglutination, si elle doit apparaître, se manifeste en moins de 10 minutes. Si la réaction est négative, il est nécessaire de la recommencer en diluant le sérum de Coombs à 1/2, 1/4, 1/8... 1/128.

— **Test de Coombs indirect.**

Il consiste à remplacer dans l'épreuve précédente, les G. R. du malade par les G. R. d'un sujet sain du même groupe ABO et Rh que le malade, lavés trois fois, puis mis en contact pendant une à deux heures avec le sérum du malade à l'étuve à 37°. (De cette façon s'il existe des anticorps libres dans le sérum du malade, ils se fixent sur les globules sains qui deviennent ensuite agglutinables par le sérum de Coombs).

Causes d'erreurs.

a) **Test de Coombs direct « faussement » positif.**

Une réaction faussement positive peut être due à la présence de :

Anticorps froids incomplets. On a vu, en effet, que ces anticorps sont très fréquemment trouvés dans les sérums normaux, ils se fixent sur les G. R. à la température de la glacière, et ensuite y restent fixés même à 37° donnant de fausses réactions positives à chaud (Dacie). Il ne faut donc jamais laisser séjourner les hématies en présence de leur sérum à la glacière avant de pratiquer un test de Coombs, mais séparer le sérum des G. R. à 37° et laver ensuite les G. R. avec du sérum à 37°.

Anticorps spécifiques :

Le test de Coombs peut être rendu positif par la fixation d'anticorps spécifiques incomplets,

— soit d'origine étrangère et fixés sur les G. R. du malade, comme cela a été rencontré dans certains cas d'accidents de transfusion entre donneurs universels dangereux et receveurs du groupe A (Erwin, Christian et Young ; Dausset) ;

— soit élaborés par le malade et fixés sur des G. R. étrangers présents dans sa circulation, comme cela peut se voir chez certains anémiques polytransfusés dont la majorité des hématies étant d'origine étrangère, peut être sensibilisée par des anticorps spécifiques élaborés par le malade lui-même (Dausset).

Il faut donc pratiquer dans ces cas une étude minutieuse des anticorps de groupe, mais le départ entre les tests de Coombs dus à l'une ou l'autre de ces catégories d'anticorps peut parfois être difficile (Dausset).

b) **Test de Coombs faussement négatif :**

Dans certains cas, et particulièrement dans les cas où le taux des anticorps fixés sur les hématies est faible, la réaction peut être négative si l'on emploie un sérum de Coombs faiblement dilué. C'est le **phénomène de prozone** décrit par Van Loghem qui semble être dû à un excès d'anticorps anti-globuline dans la réaction globuline-anti-globuline.

Il convient donc, en cas de réaction négative de répéter la réaction avec un sérum anti-globuline à des dilutions progressives.

Les globules rouges trypsinisés.

Cette technique a été employée dès 1937 par Morton et Pickles pour la recherche des anticorps incomplets anti-Rh, puis par Wheeler, Scholl et Luhby (1950), elle a ensuite été étendue à l'étude des anémies hémolytiques par Whright, Dodd et Bouroncle, Rosenthal et Dameshek, Dausset et Vidal.

Cette technique est extrêmement sensible et donne parfois des résultats positifs, là où le test de Coombs et l'agglutination en milieu albumineux demeurent négatifs (anticorps doublement incomplets de Dausset).

De plus, elle présente l'avantage de pouvoir titrer de façon très précise l'anticorps, et de suivre à des examens répétés les variations de son taux (Dameshek et coll., 1951). Enfin, elle a sur le test de Coombs l'avantage de ne pas présenter de phénomène de prozone.

Nous avons pratiqué 9 fois ce test chez des malades présentant une A. H. acquise : dans 3 cas où il existait des auto-anticorps mis en évidence par le test de Coombs et le milieu albumineux, le test fut positif. Dans un cas où tous les autres tests étaient négatifs, le test d'agglutination des G. R. trypsinisés fut positif (obs. 24). Dans les autres cas, il fut négatif.

Technique (d'après Vidal et Dausset).

— **Préparation des hématies trypsinisées :** A un volume d'un culot de G. R. lavés trois fois dans du sérum physiologique et dont on connaît le phénotype, on ajoute 1 vol. 1/2 d'une solution à 1/1000 de trypsine en solution saline à 8,5 o/oo, tamponnée au pH 7,3 par le tampon aux phosphates de Sørensen. Cette suspension globulaire agitée fréquemment est laissée une demi-heure à 37°. Puis les hématies sont lavées à nouveau trois fois au sérum physiologique.

— Utilisation des hématies trypsinisées.

Deux gouttes du sérum à étudier sont diluées dans du sérum, du plasma, ou du plasma-albumine compatible avec les globules.

Une goutte d'une suspension à 2 % d'hématies trypsinisées dans le même milieu que celui utilisé pour la dilution, est ajoutée à chaque tube. Après un **séjour de deux heures à l'étuve à 37°** (1), la réaction est lue macroscopiquement sur une plaque blanche.

Pour sensibiliser encore la réaction, on peut ajouter un premier tube contenant 4 gouttes de sérum à étudier, auxquelles on ajoute une goutte d'une suspension à 2 % d'hématies trypsinisées dans de l'albumine bovine à 25 %.

Des dilutions sont également faites en sérum physiologique, et des tubes témoins avec des sérums normaux et des sérums contenant des anticorps anti-Rh incomplets sont ajoutés.

(1) Il existerait, en effet (Speat et Kinsell, 1953), une panagglutinine sérique normale active contre les G. R. trypsinisés, dans tous les sérums. Cette agglutinine voit son action détruite par une incubation d'une heure à 37° C. au contraire des agglutinines incomplètes anormales. L'incubation à 37° C. pendant plus d'une heure est donc indispensable pour éviter les fausses réactions positives.

N. B. — Le test précédent est celui d'iso-agglutination des hématies trypsinisées qui est celui que l'on utilise couramment. Le test d'auto-agglutination peut être réalisé en trypsinisant de la même façon les hématies du malade, mais son intérêt est surtout théorique (Dausset).

Nous n'avons pas pratiqué le test d'auto-agglutination des G. R. trypsinisés chez nos malades, et nous nous sommes servi du test de Coombs direct pour étudier la sensibilisation des hématies.

B. — LES ANTICORPS HÉMOLYSANTS

La découverte de la présence d'hémolysines dans certains ictères hémolytiques remonte à Chauffard et Troisier (1908). De nombreux auteurs français avec Macaigne et Pasteur-Valléry Radot (1911), Weil, Gardère et Dufourt (1912), Roque, Chalié et Nové-Josserand (1912), Troisier et Guy Laroche (1913) apportèrent au cours des années suivantes de nouvelles observations d'« ictère hémolysinique ». Malheureusement, ces observations ne tenaient pas compte des groupes sanguins et des iso-hémolysines de groupe, et c'est pourquoi la découverte de ces derniers fit faire des réserves sur leur interprétation. Les travaux de Dameshek et Schwarz, en 1938, vinrent confirmer définitivement l'existence d'hémolysines dans certaines A. H. acquises et préciser leurs caractères sérologiques.

De semblables constatations restaient cependant exceptionnelles jusqu'à ce que Dacie et de Gruchy proposent d'améliorer la technique de recherche des hémolysines, en acidifiant le milieu pour l'ajuster *in vitro* à un pH voisin du pH physiologique, et en se servant pour la recherche des iso-hémolysines de récepteurs plus sensibles que les G. R. normaux : G. R. trypsinisés et G. R. d'hémoglobininurie paroxystique nocturne. Ces dernières techniques sont très sensibles et de ce fait nécessitent pour les pratiquer beaucoup de minutie et un long entraînement ainsi que beaucoup de prudence dans l'interprétation de leurs résultats. Elles ont cependant donné de très bons résultats à Dacie et de Gruchy, ainsi qu'à Dausset. Dacie a constaté à ce sujet que certaines hémolysines nécessitaient pour leur action un pH particulièrement élevé. Heilmeyer et Wengeler, en 1943, ont mis en évidence dans une maladie de Marchiafava une hémolysine dont

l'action était optima à un pH égal à 6. Dacie a montré également dans certains cas l'existence de telles hémolysines auxquelles Heilmeyer donne le nom d'**hémolysines acides**. (Mais si l'on reconnaît que le pH acide favorise l'hémolyse; dans le Marchiafava (de même qu'un facteur plasmatique : l'Ac. globuline) on admet cependant généralement actuellement que l'affection est en relation avec un trouble globulaire primitif.)

Pour notre part, nous étant borné jusqu'à ces derniers temps à rechercher les hémolysines en nous servant de G. R. normaux, nous n'avons pas d'expérience de ces techniques et nous n'avons pu mettre en évidence chez nos malades que dans deux cas des hémolysines ; hémolysines chaudes dans l'observation 2 et hémolysines diphasiques dans l'observation 8 ; ces malades présentaient par ailleurs tous deux des anticorps froids complets, auxquels étaient associés des anticorps incomplets dans un cas (obs. 8).

La constatation d'hémolysines est cependant, malgré le perfectionnement des techniques, moins fréquente dans l'anémie hémolytique que celle des anticorps agglutinants (Dacie).

Ces hémolysines comportent classiquement trois groupes :

a) Les hémolysines froides.

Elles sont de constatation rare et de caractères sérologiques mal définis. Elles s'accompagnent toujours d'agglutinines froides de titre élevé. Elles sont adsorbées par les G. R. à des températures inférieures à 37° (optimum d'adsorption 4°) et provoquent ensuite l'hémolyse par incubation à 37°, elles agissent mieux en milieu acide (pH optimum 6,8-7) et sur les hématies d'H. N. P. que sur les hématies normales. Elles sont enfin thermostables et nécessitent la présence de complément aux deux phases de la réaction (Dacie).

— Ces hémolysines pourraient intervenir dans trois conditions (Dausset) :

— au cours des accidents hémolytiques des pneumonies à virus ;

— au cours de certaines A. H. chroniques avec hémoglobinurie paroxystique et syndrome de Raynaud à frigore et taux élevé d'agglutinines froides (notre obs. I doit être rangée dans ce groupe, malheureusement la recherche des hémolysines froides

ne fut pas faite en respectant les conditions précédentes, ce qui ôte toute valeur à sa négativité) ;

— au cours de certaines hémoglobinuries paroxystiques a frigore sans autres manifestations cliniques et sérologiques.

b) Les hémolysines diphasiques.

Cette variété d'hémolysines décrite par Donath et Landsteiner est reconnue comme responsable de la classique hémoglobinurie paroxystique a frigore syphilitique.

Pendant longtemps toutes les hémoglobinuries paroxystiques a frigore furent considérées comme d'origine syphilitique, mais actuellement depuis les travaux de Stats et Wassermann on tend à distinguer deux catégories de faits dans ce syndrome :

La classique hémoglobinurie a frigore syphilitique, sans agglutinines froides, avec B.-W. positif et dont l'hémolysine nécessite pour son action, la présence de complément et le passage à froid, puis à 37°, mais sans nécessiter une acidification préalable du milieu (Jordan, Pfimler et Dingle, 1951).

L'hémoglobinurie paroxystique a frigore non syphilitique avec agglutinines froides de titre élevé et hémolysines froides.

Les caractères spéciaux des hémolysines froides, et en particulier la nécessité pour leur action d'une réaction en deux phases, l'une froide, l'autre chaude (Dacie) fait penser que ces deux variétés d'hémolysines ne sont peut-être pas aussi distinctes qu'on voulait le croire antérieurement (Dausset).

c) Les hémolysines chaudes.

Ces hémolysines se distinguent des précédentes par le fait qu'elles **se manifestent à 37° sans aucun passage préalable au froid.**

Les progrès des techniques immunologiques (acidification du milieu, hématies trypsinisées, etc...) ont permis de les mettre en évidence dans un nombre important de cas d'A. H. acquises avec auto-anticorps chauds incomplets, pouvant dans certains cas s'accompagner d'hémoglobinurie.

Technique de recherche (d'après Van Loghem).

— On met dans une série de tubes à hémolyse, 5 gouttes de sérum du malade prélevé à 37°.

— On y ajoute 5 gouttes de sérum frais (1) isogroupe ou AB pour apporter le complément (dont on aura préalablement vérifié la présence à un titre suffisant).

— On ajoute à chaque tube une goutte de G. R. lavés trois fois et centrifugés, qui seront respectivement dans les différents tubes

— des G. R. du malade,

— des G. R. normaux isogroupes,

— des G. R. d'H. N. P.,

— des G. R. trypsinisés,

— et des G. R. d'H. N. P. trypsinisés.

— On prépare ainsi plusieurs séries de 5 tubes contenant des G. R. différemment préparés, du sérum du malade et du complément et l'on répartit ces tubes en deux groupes. Dans les tubes du premier groupe on ajoute au sérum une goutte d'HCl N/3 pour ajuster le pH du milieu (sauf dans les tubes contenant des hématies d'H. N. P.).

Dans les tubes du second groupe, on n'ajoute pas d'acide.

— Une série des tubes de chaque groupe est alors portée aux différentes températures (4°, 16°, 37°), et les tubes qui ont été portés à 4° (de 15 à 30 minutes) sont ensuite portés à l'étuve à 37° (pour étudier les hémolysines froides et diphasiques).

V. — LES CRITÈRES ANATOMIQUES

Si l'anatomo-pathologie permet dans certains cas de porter un diagnostic précis et définitif là où la clinique et le laboratoire s'étaient montrés hésitants, il n'en est pas ainsi dans le domaine des A. H. acquises où l'histologie apporte généralement beaucoup moins de renseignements que l'étude clinique et cytologique.

I. — LA RATE

Comme le fait remarquer Dameshek, qu'elle soit à l'origine du processus hémolytique ou que l'hémolyse ait lieu tout à fait en dehors de cet organe, la rate accumule les globules rouges lésés et leurs produits de destruction et une splénomégalie se développe.

Constatations macroscopiques.

Généralement, la rate est **volumineuse** et congestive, son volume peut être de 2, 5 à 8 fois supérieur à la normale mais dans l'ensemble son poids se situe entre 600 et 1.500 grammes.

Sa capsule peut être épaissie traduisant la **périsplénite** ; dans certains cas existent des **infarctus** de nombre, de taille et d'âge variables.

(1) Personnellement, nous nous servons comme complément de sérum de cobaye.

Enfin, très souvent sont constatées des **rates accessoires** dont la recherche et l'ablation sont indispensables lors de la splénectomie.

Constatations microscopiques.

a) Histologiquement, la lésion dominante est représentée par une **congestion diffuse de la pulpe splénique**. Au contraire, de la plupart des rates hyperhémiques, où la congestion prédomine sur les sinus qui sont dilatés et gorgés de globules rouges tandis que les cordons de Billroth restent normaux, la **congestion atteint ici au maximum les cordons de Billroth** (Vaquez et Giroux) qui disparaissent au sein de cette extraordinaire congestion splénique. Les corpuscules de Malpighi eux-mêmes peuvent apparaître réduits de volume, raréfiés, distants les uns des autres.

Cet aspect congestif est signalé par tous les auteurs qui ont décrit la rate hémolytique et nous l'avons pour notre part constaté dans tous les cas que nous avons examinés (tableau C, p. 76).

En dehors de la congestion, deux autres aspects histologiques sont classiques depuis la description princeps de Vaquez et Aubertin (1908), ce sont : la réaction macrophagique et la surcharge pigmentaire.

b) **La réaction macrophagique** n'est pas très active au niveau des cordons de Billroth ; les cellules réticulaires peuvent y prendre un aspect hyperplasique, mais généralement les cellules à noyau clair n'y sont pas très abondantes, tout au moins par rapport à l'énorme quantité de globules rouges qui les encombre.

Dans les sinus où la congestion est moins marquée, les signes de macrophagie sont plus accentués. Les cellules de l'endothélium des sinus peuvent apparaître tuméfiées et vésiculeuses, avec de gros noyaux saillant dans la lumière des sinus qui peuvent prendre un aspect pseudo-glandulaire (Gripwall). Ces cellules peuvent être gorgées de pigment ferrique et parfois de débris nucléaires, d'autre part on peut rencontrer des débris nucléaires libres ou à l'intérieur de grands macrophages.

Cette réaction macrophagique est parfois nette (obs. 16), mais souvent elle est discrète et ne s'impose pas à l'observateur.

c) **La surcharge pigmentaire** signalée par Vaquez et sur laquelle ont en particulier insisté Castaigne, Roque, Chalier et Nové-Josserand, est faite de pigment ocre ou rubigine généralement en petite quantité au niveau des cordons, mais plus abondant

dans les cellules de revêtement des sinus et à l'intérieur de ceux-ci. Lorsqu'il existe des lésions d'infarctus, le pigment est particulièrement abondant à leur périphérie (Cettinger; obs. 11).

Ce pigment est d'importance variable ; tantôt il apparaît en fine poussière, tantôt il se manifeste sous forme de granulations ou de petites flaques. Il est colorable par le réactif de Pearls qui permet de le mettre en évidence lorsqu'il est peu abondant (obs. 2, 7, 10). Dans 5 autres cas, le pigment apparaissait sans coloration spéciale, mais était d'abondance très variable, allant d'une pigmentation très discrète à une infiltration évidente.

d) A côté de ces aspects témoignant de la destruction globulaire, on voit dans certains cas des **îlots d'aspect myéloïde** témoignant peut-être d'une reviviscence de l'érythropoïèse splénique (Dameshek, Troisier et Laroche, notre observation 9), mais le caractère authentiquement myéloïde des cellules qui les composent n'est généralement pas facile à affirmer.

e) **Autres aspects.** Enfin, à côté de cette congestion qui est de règle, de ces images macrophagiques souvent discrètes, de la surcharge pigmentaire plus ou moins marquée, et de cette métaplasie myéloïde occasionnelle, d'autres aspects ont été décrits :

— **altérations vasculaires**, avec épaississement de la paroi artérielle (obs. 9), lésions infarctoïdes (Marchal, Dany et Grupper, Dreyfus et Dausset, Cettinger, nos observations 2 et 11) ;

— **transformation hyaline de la pulpe**, décrite par Eppinger, mais qui est inconstante, accidentelle, et qui n'a pas la valeur qui lui était attribuée pour témoigner de l'activité primitive de la rate (Lubarsch) ;

— **l'épaississement des fibrilles de réticuline**, est un aspect intéressant, décrit en 1939 par le Professeur Noël dans l'ictère hémolytique congénital. Après coloration par la méthode de Fontana, les fibrilles apparaissent deux à trois fois plus larges que normalement dessinant de véritables rubans, non seulement autour des artères, mais au sein de la pulpe blanche et de la pulpe rouge. La trame cellulaire elle-même est hyperplasiée. Nous n'avons cependant pas connaissance que cet aspect ait été mentionné dans les A. H. acquises, et pour notre part nous ne l'avons pas recherché. Quant aux processus de sclérose, ils sont généralement extrêmement discrets (Olmer).

II. — LE FOIE ET LES VOIES BILIAIRES

Macroscopiquement : le foie est souvent augmenté de volume, d'aspect congestif. L'examen des voies biliaires peut montrer dans un assez grand nombre de cas l'existence de **boue biliaire** ou de **lithiase pigmentaire** (obs. 8 et 16).

Microscopiquement : il existe assez fréquemment une **surcharge pigmentaire**, en principe plus discrète qu'au niveau de la rate (Chalier), mais beaucoup plus facile à étudier à ce niveau. Cette pigmentation prédomine généralement dans les cellules parenchymateuses de la zone centro-lobulaire (Brulé, Olmer, Cœttinger); il est beaucoup plus rare de trouver du pigment dans les cellules de Küpfer.

Nous avons rencontré cette surcharge pigmentaire dans 8 cas sur 10 (mais, 4 malades étaient des polytransfusés chez lesquels la pigmentation cellulaire ne traduisait pas forcément un processus d'hyperhémolyse). Parmi les quatre autres, deux malades présentaient une pigmentation importante visible sans coloration spéciale, deux ont, par contre, nécessité une coloration de Pearls pour la mettre en évidence.

Les processus de sclérose étaient généralement très discrets, il n'existait de cirrhose vraie que dans 4 cas et les antécédents éthyliques du malade suffisaient à l'expliquer dans 3 d'entre eux.

Enfin, dans certains cas, une réaction hypertrophique des cellules de Küpfer peut être constatée (Aubertin et Soulier, Olmer, nos observations 8 et 10).

III. — AU NIVEAU DES AUTRES ORGANES

Au niveau des autres organes, les seules lésions constatées sont généralement en rapport avec la **surcharge pigmentaire** que l'on retrouve avant tout au niveau du **rein** (Brulé, Castaigne, Cœttinger), où l'on constate des dépôts pigmentaires dans les cellules des tubes contournés (obs. 2).

Cette pigmentation, que Muir et Schaw Dunn ont pu reproduire expérimentalement en provoquant une hémolyse aiguë chez le lapin, se retrouve de façon beaucoup plus contingente au

niveau des ganglions pancréatico-spléniques (Cettinger), du pancréas ou des surrénales (Aubertin et Soulier).

Conclusions.

Nous voyons donc que :

1° Au niveau de la rate, un seul aspect est constant : la **congestion des cordons de Billroth**.

2° Les autres aspects qui par leur signification de facteur accessoire ou de conséquence de l'hémolyse (macrophagie, pigmentation) viennent en apporter la preuve anatomique, sont de constatation inconstante et d'intensité très variable.

Ainsi, dans certains cas, les différents aspects que nous avons rappelés se trouvant groupés au complet, et suffisamment nets, l'aspect classique de la rate hémolytique peut être réalisé et le diagnostic peut être fait anatomiquement (obs. 9 et 16).

Obs.	Forme clinique	Poids	Cong. pulp.	Macrophagie	Pigmentation		Lésions vasculaires	Suffusions hémorragiq.	Réaction myéloïde
					Avec colorat. normal.	Avec colorat. Pearls			
2	A. H. idiopathique avec hémoglobinurie.	600 gr.	++	0	0	+	Infarct.	0	0
7	A. H. Idiopathique.	200 gr.	+	+	0	+	0	+	0
9	A. H. idiopathique.	850 gr.	++	+	+	—	+	0	±
13	Marchiafava.	550 gr.	++	0	+	—	+	0	0
15	A. H. idiopathique.	—	+	0	0	—	0	0	0
10	A. H. idiopathique.	—	++	0	0	+	0	0	0
11	A. H. idiopathique.	900 gr.	+	0	+	—	Infarct. ++	+	0
26	A. H. secondaire (a. aplastique).	600 gr.	+	±	+	++	0	+	0
20	A. H. secondaire (réticulose).	5.000 gr.	++	0	0	—	0	+	0
16	A. H. secondaire (tuberculose).	415 gr.	+	+	++	++	0	0	0

TABLEAU C

Etude des lésions anatomiques dans 10 cas d'A. H. acquise

Dans d'autres cas cependant, seule la congestion est évidente, et les autres signes étant peu marqués ou absents, le tableau anatomique est peu évocateur.

Dans certains cas, même s'il s'agit d'une hémolyse secondaire (à un syndrome Bantien par exemple), l'aspect hémolytique peut être peu marqué en regard des lésions autonomes de l'affection primitive.

Enfin, lorsque le sujet est un polytransfusé, il est bien difficile anatomiquement de dire si les dépôts pigmentaires spléniques et hépatiques qu'il présente sont en rapport avec une maladie hémolytique ou avec une hémochromatose post-transfusionnelle.

Ainsi, l'étude anatomo-pathologique de la rate, si elle apporte, elle aussi, de même que l'étude clinique, cytologique, chimique et immunologique, des critères d'hémolyse, ne montre cependant généralement pas de façon nette l'existence du processus hémolytique.

Les deux critères anatomiques de l'hémolyse (macrophagie et surcharge pigmentaire) demeurent, en effet, le plus souvent très difficiles à mettre en évidence au sein d'un tissu splénique gorgé de globules rouges.

CHAPITRE IV

FORMES CLINIQUES ET ÉTIOLOGIQUES

L'anémie hémolytique acquise peut être rencontrée au cours d'un grand nombre de maladies, mais le problème de la responsabilité dans le processus hémolytique de l'affection au cours de laquelle elle est mise en évidence, est généralement difficile à résoudre. Et quand on connaît le rôle aggravant sur tout état hémolytique, de la fatigue et des émotions comme du moindre état infectieux, on peut se demander si la maladie que l'on incrimine à l'origine de l'hémolyse n'a pas simplement révélé souvent un état hémolytique latent.

Si ces restrictions préliminaires prennent toute leur valeur dans certaines affections où l'hémolyse n'a été signalée qu'exceptionnellement, il n'en est pas de même dans les cas où l'agent invoqué est un microbe ou un poison dont la nature hémolytique est bien établie, ou lorsqu'il s'agit d'une maladie au cours de laquelle l'hémolyse est de constatation fréquente. Lorsque la guérison de la maladie primitive aura amené corrélativement la régression du processus hémolytique, aucun doute ne sera plus permis, mais malheureusement ces cas demeurent rares en dehors des intoxications.

Quoi qu'il en soit, l'existence de modalités cliniques et de possibilités thérapeutiques différentes, ainsi que d'un pronostic variable suivant la cause du processus hémolytique donne à la description des « formes étiologiques » une valeur certaine.

A. — LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES ACQUIS IDIOPATHIQUES

Dans un grand nombre de cas (15 sur 28 dans notre série), l'enquête étiologique ne révèle aucune cause précise à l'origine du processus hémolytique.

Les examens de laboratoire mettent généralement en évidence dans ces cas des auto-anticorps agglutinants (10 cas sur 15 dans nos observations), le plus souvent de type incomplet, et plus rarement des hémolysines (2 cas sur 15).

— L'absence d'antécédents hémolytiques familiaux, l'absence d'un long passé hémolytique remontant à l'enfance avec petites poussées d'ictère accompagnées d'asthénie, l'absence d'altérations osseuses dystrophiques, la constatation fréquente dans le sang d'anticorps anormaux et la sensibilité habituelle au traitement cortisonique représentent les principaux critères qui permettent de distinguer l'A. H. acquise idiopathique des A. H. congénitales.

— L'A. H. acquise idiopathique peut se voir à tout âge, mais si l'on excepte les crises hémolytiques aiguës du type Lederer-Brill qui sont surtout l'apanage de l'enfant, **elle représente en pratique une maladie de l'adulte de plus de 30 ans** (12 malades sur 15 dans notre série) atteignant **deux fois plus souvent la femme que l'homme**, comme l'ont montré Sacks et coll. en 1952 sur une statistique de 147 cas (ce qui se vérifie dans notre série où sur 15 malades, 10 sont des femmes).

Cliniquement, les syndromes hémolytiques acquis peuvent se traduire différemment selon les cas :

— tantôt l'hémolyse est **suraiguë mais transitoire** et l'anémie aiguë qu'elle entraîne se répare vite et est sans lendemain (maladie de Lederer-Brill) ;

— tantôt l'hémolyse est **subaiguë, et évolue au long cours**.

• L'**anémie** peut alors dominer la scène s'accompagnant d'ictère et de splénomégalie (A. H. acquise type Hayem-Widal).

• ou bien s'effacer derrière des **crises hémoglobinuriques** qui apportent leur note spectaculaire au tableau clinique et qui peu-

duire la maladie de Marchiafava-Micheli ou l'hémoglobi-
roxystique a frigore.

Dans certains cas enfin, elle peut s'associer à une **pancyto-**
anémie hémolytique idiopathique hypersplénique (de
ek).

Différents tableaux (maladie de Lederer-Brill, de Marchia-
c...) semblent actuellement constituer un compartimen-
s syndromes hémolytiques en des cadres un peu étroits et
o distincts dans lesquels certaines formes intermédiaires
rent pas toujours facilement leur place.

re part, la découverte d'un nombre croissant de causes
, infectieuses, etc., responsables de ces différents tableaux
de plus en plus considérer comme des aspects séméiolo-
différents de la maladie hémolytique et non plus comme
d'entités cliniques.

ésentent cependant encore l'intérêt de constituer des
le repère classiques dans l'étude des syndromes hémoly-
et comportent pour certains d'entre eux des caractères
ques et des indications thérapeutiques particulières qui
fèrent une valeur certaine.

quelques restrictions étant faites, nous décrirons ces diffé-
pects cliniques à propos des formes idiopathiques à l'oc-
desquelles ils ont été classiquement décrits, tout en insis-
le fait qu'ils constituent avant tout des aspects séméio-
qui peuvent être réalisés par des causes différentes.

H. idiopathique suraiguë et transitoire ou maladie de er-Brill.

type aigu d'A. H. tel qu'il a été décrit par Lederer en
définit comme une anémie de début brutal, survenant le
vent chez l'enfant, avec température à 39-40°, céphalées,
e intense, douleurs dans les membres, nausées, pouvant
le début d'une maladie infectieuse. L'hémolyse est bru-
conduit en quelques heures ou en deux ou trois jours à un
némie intense, avec ictère et splénomégalie.

les cas particulièrement aigus une hémoglobinurie peut
fester.

Lorsque l'anémie ne met pas pour son propre compte les jours du malade en danger, l'affection peut guérir spontanément, sinon une ou deux transfusions sanguines ont en règle raison du syndrome hémolytique qui est sans lendemain.

En réalité, le caractère idiopathique de l'affection ainsi définie est fort discutable et la découverte d'un nombre toujours croissant de causes toxiques ou infectieuses capables de réaliser ce tableau clinique conduit à penser qu'il s'agit en réalité d'un syndrome pouvant ressortir à des causes très diverses (obs. 7, 27 et 28) et témoignant vraisemblablement d'un état d'hypersensibilité. Dans certains cas où aucune cause n'est mise en évidence à l'origine de l'hémolyse, l'aspect suraigu du processus, son caractère transitoire et son extrême sensibilité à la thérapeutique lui confèrent cependant une certaine individualité.

2. L'A. H. idiopathique subaiguë type Hayem-Widal.

— L'anémie hémolytique acquise idiopathique type Hayem-Widal se distingue de la forme précédente par plusieurs caractères :

- sa survenue en règle chez l'adulte,
- son caractère subaigu (mais parfois émaillé d'épisodes aigus),
- sa tendance à la chronicité surtout.

Le début de l'affection est variable.

— Parfois il peut être **brutal**, à type d'anémie aiguë fébrile parfois accompagnée d'hémoglobinurie transitoire et réalise alors un tableau analogue au précédent, qui nécessite une thérapeutique d'urgence (obs. 5, 7, 8 et 15).

— d'autres fois, tout en étant **aigu** le début est moins spectaculaire et le malade atteint en quelques jours un état d'anémie prononcé, s'accompagnant d'un ictère plus ou moins marqué (obs. 3, 4 et 14).

— Souvent enfin le début est **lent, insidieux**, s'étalant sur plusieurs mois (obs. 6, 9, 10, 11, 12) avec une asthénie progressive, de la dyspnée d'effort, un teint subictérique. Dans certains cas, cet état aura été rapporté à une anémie et des traitements successifs d'extraits de foie, de fer, de vitamine B12, d'acide folique s'étant montrés inopérants le malade est adressé en milieu spécialisé ; dans d'autres cas, à l'occasion d'un émotion, d'un refroidissement.

ent, d'une infection banale, l'état s'aggraverait brusquement et à cette occasion que l'on verrait le malade.

Toute façon lorsqu'on voit le malade, il présente souvent une anémie marquée, et sur les 12 cas d'A. H. acquise type de Vidal de notre statistique 10 accusaient une anémie à 2.000.000 à leur admission à l'hôpital.

période d'état, le tableau clinique est celui d'une A. H. aiguë, avec anémie, subictère, splénomégalie présentant les caractères que nous avons définis antérieurement.

L'examen met en évidence les signes chimiques et cytologiques de l'hémolyse, et leur importance est fonction de l'intensité du processus. Les recherches immunologiques montrent dans l'ensemble des cas l'existence d'auto-anticorps (8 cas sur 12 de notre série) généralement de type incomplet (anémie du type Coombs) et pouvant s'accompagner d'agglutinines froides (sur 12) et d'hémolysines (2 cas).

La résistance globulaire osmotique est généralement diminuée (sur 14).

L'évolution se fait par poussées avec accentuation de l'ictère, de l'anémie et de la splénomégalie, et peut à la longue se grever de complications hépato-biliaires.

Hémoglobinurie paroxystique a frigore.

L'hémoglobinurie paroxystique a frigore décrite par Harley en 1891 puis par Donath et Landsteiner, a été le premier syndrome hémolytique connu. Si classiquement, on l'excluait de l'étude des hémoglobinuries, comme, du reste, l'ensemble des hémoglobinuries; cette façon de voir ne semble plus soutenable actuellement, l'hémoglobinurie représentant le mode d'expression majeur de l'hémo-

L'affection est caractérisée par le rôle du froid dans le déclenchement des crises hémoglobinuriques, elles apparaissent au début de l'hiver et au début du printemps lorsque le malade sort sans se couvrir (notre malade de l'obs. I devait passer chaque hiver nu à la chambre pour éviter le retour des crises), quand il boit de l'eau froide ou qu'il plonge ses mains dans l'eau glacée (ce qui est la base de l'épreuve d'Erlich, qui montre un laquage du sang lorsqu'on réchauffe le doigt du malade serré par un garrot après l'avoir plongé dans l'eau glacée). Après un intervalle libre

de quelques heures, le malade est saisi de céphalées, de vertiges, de douleurs lombaires, d'arthralgies et parfois même d'accès pseudo-palustres avec frissons. Puis il émet des urines rares, rosées, puis rouge foncé, couleur vin de Porto. Enfin, l'accès se calme, mais une poussée de subictère lui succède le lendemain s'accompagnant d'une réaction splénomégalique.

L'accès hémoglobinurique peut comporter dans certains cas des équivalents mineurs sous forme de **crises d'albuminurie paroxystique a frigore** qui semblent bien témoigner du rôle éminent du rein dans son déterminisme (Gilbert et Chabrol, Andraut).

Des études récentes ont abouti à un démembrement de l'affection dans laquelle on distingue actuellement deux catégories de faits :

a) **La classique hémoglobinurie paroxystique a frigore syphilitique de Donath et Landsteiner :**

qui survient chez des enfants hérédo-syphilitiques ou des adultes atteints de syphilis tertiaire. L'affection s'accompagne en règle d'un Bordet-Wassermann positif, et sur le plan sérologique d'hémolysines diphasiques mises en évidence par le test de Donath-Landsteiner.

— Nous n'avons, pour notre part, pas eu l'occasion de rencontrer de cas d'hémoglobinurie pouvant rentrer dans ce cadre, et nous nous demandons si le caractère exceptionnel actuel de telles manifestations n'est pas, étant donné la diminution progressive de la syphilis, le plus sûr garant de son authenticité spécifique.

b) **L'hémoglobinurie paroxystique a frigore à agglutinines froides.**

A côté de la forme précédente, Stats et Wassermann, Salen, Horstmann et Tatlock, Dacie ont décrit des formes avec réaction de Donath-Landsteiner et de Bordet-Wassermann négatives, et présence d'agglutinines froides à un taux élevé. Dans certains cas, l'affection survient au cours de la deuxième ou de la troisième semaine de l'évolution d'une pneumonie à virus, mais dans certains cas elle demeure primitive, tout au moins en apparence.

Certains phénomènes particuliers peuvent alors apporter leur note au tableau clinique sous la forme de **crises vaso-motrices**

extrémités du type Raynaud allant de la simple cyanose déclenchée par le froid (Sézary et coll. 1938, notre obs. 1), à des lésions beaucoup plus graves pouvant même aller jusqu'à la gangrène comme dans deux cas de Stas et Bulowa (1943). L'intensité des manifestations serait proportionnelle au titre des agglutinifroides (Stas).

hémoglobininurie paroxystique nocturne (H. P. N.) avec hématurie permanente, ou maladie de Marchiafava-Micheli :

décrite, en 1928, par Marchiafava, puis par Micheli, l'H. P. N. est une affection de constatation rare (MM. Croizat, Revol, Guichard et coll. n'en dénombrent que 32 cas dans la littérature en

France). Elle frappe les sujets jeunes entre 18 et 35 ans et est en règle idiopathique bien que dans certains cas rares un facteur étiologique puisse être invoqué : tuberculose (Guichard et coll.), paludisme (Portier et Messerschmitt), etc.

Classiquement, l'affection associe à des **paroxysmes hémoglobinuriques à prédominance nocturne** (les urines de la nuit sont beaucoup plus foncées que celles du jour), une anémie générale marquée avec subictère, mais classiquement sans splénomégalie.

Nous avons l'impression que la présence d'une splénomégalie importante ne peut constituer cependant une objection majeure au diagnostic d'H. P. N.; tout syndrome hémolytique pouvant s'accompagner d'une splénomégalie réactionnelle lors des poussées de globulisation, voir obs. 13.)

En dehors du caractère nocturne de l'hémoglobininurie, les critères fondamentaux de l'affection sont représentés par l'**hématurie permanente**, et par l'existence d'une fragilité des érythrocytes en milieu acide (Dacie), et à la chaleur (Caroli) sans altération osmotique. On a pu discuter dans certains cas l'existence d'hémolysines acides (Heilmeyer), il semble bien cependant que l'H. P. N. procède avant tout d'une fragilité globulaire aboutissant à l'hémolyse en présence d'un constituant normal du plasma : l'Ac. globuline et à la faveur d'une acidification du

En résumé, au point de vue thérapeutique l'affection se caractérise par une mauvaise tolérance aux transfusions de sang complet qui

ont pu aggraver l'hémolyse, et classiquement par l'inefficacité de la splénectomie qui semble cependant avoir un effet partiel dans certains cas (obs. 13 ; Anderson).

N. B. — On peut discuter la place dans le chapitre des hémoglobinuries acquises de l'**hémoglobinurie de marche ou de fatigue** que l'on observe chez de jeunes sujets d'une vingtaine d'années (généralement des soldats) à la suite de longues marches. L'affection se traduit uniquement par des crises d'hémoglobinurie sans autres stigmates d'hémolyse, et semble survenir principalement chez des sujets lordotiques, dont certains peuvent présenter parfois comme équivalents mineurs des crises d'albuminurie orthostatique, ce qui fait discuter une fragilité rénale particulière dans la pathogénie de cette affection.

5. L'anémie hémolytique idiopathique avec pancytopénie associée.

L'A. H. avec pancytopénie associée ou A. hémolytique idiopathique « hypersplénique » de Dameshek se différencie de la forme précédente par l'existence d'une thrombocytopénie et d'une granulopénie associées à l'anémie. L'atteinte concomitante des trois lignées est alors interprétée comme le résultat d'une inhibition médullaire d'origine splénique empêchant la maturation cellulaire et interdisant la sortie des éléments figurés du sang (« action antidiabatique »). Pour d'autres auteurs, la rate interviendrait directement par une action lytique sur les cellules de plusieurs lignées, favorisée par la stase liée à la splénomégalie (Doan et Evans).

— Quoi qu'il en soit, l'A. H. idiopathique « hypersplénique » se traduit par l'association d'une A. H., d'une pancytopénie et d'une splénomégalie, et l'absence d'anticorps. La résistance globulaire serait souvent normale (Dausset, Paraf, Caroli ; Dacie). La survie des G. R. transfusés est nettement raccourcie (Dameshek).

Mais le caractère le plus particulier de cette forme est représenté par les excellents résultats de la splénectomie, qui apporte à la fois une guérison complète et définitive du syndrome hémolytique, et une restauration de la lignée granuleuse et thrombocytaire (Dameshek).

B. — LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES SYMPTOMATIQUES

I. - LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES AU COURS DES INFECTIONS

infections parasitaires.

Le paludisme.

Parmi les différentes infections, le paludisme est certainement celui qui théoriquement a le plus de raisons de provoquer une hémolyse. En effet :

- le plasmodium lèse directement les hématies ;
- l'infection palustre entraîne généralement une splénomégalie chronique ;
- et peut entraîner la formation d'anticorps (Van de Pitte).

Enfin, l'hémolyse peut se manifester dans trois conditions différentes au cours du paludisme.

Au cours des **accès palustres** avec présence d'hématozoaires dans le sang, on peut voir apparaître une anémie importante transitoire de caractère hémolytique, due à l'action directe du parasite sur le G. R. (Sacquépée, Chauffard, 1908). Cette anémie hémolytique transitoire apparaît alors seulement comme un phénomène au cours de l'accès palustre et ne comporte elle-même aucune gravité.

Au cours du **paludisme chronique**, on peut également rencontrer des cas d'anémie hémolytique de type chronique (Manāi, Fairley, Bromfield, Foy et Kondi 1938) qui généralement est assez modérée et réagit bien à la splénectomie (Manāi) ; mais cependant l'anémie peut devenir importante lorsqu'au processus hémolytique se surajoute une inhibition médullaire (Man, Fabregoule et coll., 1951).

Dans certains cas enfin, on peut se demander quelle est la responsabilité du paludisme dans certains processus hémolytiques survenant chez d'anciens paludéens (syndrome de Marchiafava-Micheli dans un cas de Portier et Messerschmitt).

— La **fièvre bilieuse hémoglobínurique**, est certainement la traduction majeure de l'hémolyse au cours des états palustres. Elle se manifeste un à trois ans après la période d'invasion (Gear) chez des malades généralement insuffisamment traités, à l'occasion d'un refroidissement, d'un séjour en altitude (obs. 18), d'une émotion violente ou d'un traitement intensif à la quinine (Fairley et Murgatroyd, 1940).

— Le tableau est celui de la crise d'hémoglobínurie paroxystique avec frissons, température, émission d'urines rouges, ictère et anémie intense : le gros danger est représenté par l'**anurie** qui peut entraîner la mort et dont la menace peut conduire à pratiquer des exsanguino-transfusions (Dausset) jointes parfois à d'autres méthodes d'épuration rénale (Binet et coll.). Dans certains cas (obs. 17 et 18) les transfusions simples, telles que les a, dans ce cas, préconisées Julliard (1946) peuvent suffire.

Pour certains auteurs (Vandepitte, Gear, Blacklock et Mac Donald), l'hémolyse relèverait dans ces cas d'un mécanisme immuno-

b) La fièvre d'Oroya.

La fièvre d'Oroya est une maladie qui survient particulièrement au Pérou, et qui est due au « **Bartonella bacilliformis** », bacille en forme de bâtonnet de 1 à 2 μ de longueur et de 0,2 à 0,5 μ d'épaisseur, colorable par le Giemsa. L'hôte vecteur en est un phlébotome mais, peut-être aussi, d'autres arthropodes. La maladie se traduit généralement par des nausées, des maux de tête, des douleurs musculaires, une fièvre rémittente, des frissons et une anémie macrocytaire (Maier). Il existe des signes d'hémolyse avec une érythroblastose médullaire de type normoblastique (Rickets) et une leucocytose sanguine. La mortalité varie entre 30 et 98 %.

Une variété différente le « *Bartonella muris* », peut être rencontrée chez les rats où elle détermine également une anémie hémolytique.

c) La syphilis.

La syphilis a été incriminée avant tout à l'origine de l'hémoglobínurie paroxystique a frigore (Murri, 1880) et pour Micheli (1910) la réaction de Bordet-Wassermann est positive dans

100 % des cas chez les hémoglobinuriques. Les travaux ultérieurs (Stats et Wassermann, Pfimler et Dingle, etc...) ont montré tout ce que cette opinion avait d'excessif, et si certaines hémoglobinuries paroxystiques a frigore s'accompagnent d'un B.-W. positif, un grand nombre d'entre elles présente une sérologie spécifique négative.

En dehors de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore où l'on admet la possibilité dans certains cas d'une étiologie syphilitique (syphilis tertiaire ou hérédosyphilis), on a invoqué la syphilis dans d'autres cas d'anémie hémolytique et Dupuy, Borniche et Baufle (1946) ont décrit un cas d'ictère hémolytique acquis syphilitique avec anémie intense guéri par les arsénones. De Sèze, Ordonneau et Godlewski rapportent la même année un cas semblable, où à la suite d'un traitement antisiphilitique, l'anémie se répara en même temps que les réactions sérologiques se négativalent. Cependant, **la constatation de réactions sérologiques positives (B.-W., Kahn, Meinicke) au cours des anémies hémolytiques acquises, peut se voir en dehors de toute atteinte syphilitique.** De Sèze et coll., P.-E. Weil et coll. avaient signalé des cas de B.-W. transitoirement positifs au cours des A. H., et se négativant avec la régression de l'anémie, en dehors de tout traitement spécifique. Par la suite, Van Loghem (1951), Dacie (1951), Millichap (1952) constatèrent à leur tour ces sérologies faussement positives au cours des A. H. avec auto-anticorps et Sacks et Workmann montrèrent par la pratique du test de Nelson l'absence d'infection syphilitique dans ces cas.

Nous-même avons eu l'occasion de rencontrer deux cas de réactions de la syphilis faussement positives (obs. 4 et 12). Dans le premier cas seuls le B.-W. et le Meinicke étaient positifs (Kahn négatif); ils se négativèrent au bout de cinq mois d'un traitement à la cortisone. Dans le deuxième cas, B.-W., Kahn et Meinicke étaient tous trois positifs à plusieurs reprises. Dans les deux cas le test de Nelson était négatif.

— Ces observations montrent que si l'étiologie syphilitique reste possible dans certains cas d'hémoglobinurie a frigore, elle peut cependant être mise en doute dans un certain nombre d'observations antérieures à la pratique du test de Nelson.

d) Les autres parasitoses.

Nous ne citerons que pour mémoire d'autres cas de parasitoses au cours desquels des syndromes hémolytiques ont parfois été signalés : Kala-Azar, ankylostomiase (Darre) mais il ne semble pas qu'en général l'anémie par ankylostomes soit hémolytique, ascariotose (Bourges), trichocéphales (Brulé), etc...

2° Infections d'origine microbienne.

a) Les septicémies.

— Le **streptocoque** (Flandin, Bernard et Mallarmé), le **staphylocoque**, le **colibacille** ont été incriminés dans certains cas d'A. H. A., particulièrement le streptocoque hémolytique anaérobie que l'on rencontre dans certaines **infections puerpérales** (Maier). Rappelons à ce sujet que notre malade de l'observation 9 a présenté son syndrome hémolytique dans les suites d'une infection post-puerpérale grave. L'**endocardite infectieuse lente** peut également s'accompagner d'hémolyse comme dans un cas de Maier où l'A. H. A. et l'infection rétrocédèrent toutes deux à la suite d'un traitement intensif de pénicilline.

Quant à la septicémie à colibacilles elle pourrait à la rigueur être invoquée dans notre observation 4, car la malade présentait un état infectieux aigu avec colibacilles en abondance dans les urines ; le traitement anti-infectieux fut cependant impuissant à combattre le syndrome hémolytique.

« L'hémolyse dans ces cas est généralement subaiguë, elle se traduit par un ictère plus ou moins marqué, et une anémie généralement grave. L'évolution est variable et si dans certains cas on a pu voir la guérison du syndrome hémolytique en même temps que celle du syndrome infectieux, le gros danger reste cependant le passage à la chronicité.

— La **septicémie a perfringens** : au contraire des infections précédentes, peut être responsable de poussées hémolytiques de caractère suraigu. Elle représente la cause la plus connue d'A. H. d'origine infectieuse, et survient généralement à la suite d'un avortement provoqué. Le début de l'accident hémolytique est brutal, en quelques heures le chiffre des globules rouges tombe à moins d'un million, en même temps qu'une **hémoglobinurie** massive apparaît, suivie d'un ictère plus ou moins intense. La mort peut survenir par infection et anoxie, d'où la nécessité de prati-

quer un traitement d'antibiotiques et de transfusions. Mais la complication constante de l'hémoglobinurie massive est l'anurie qui s'installe dans les 48 heures suivantes. Le danger des complications rénales étant écarté et l'infection guérie, le syndrome hémolytique rétrocede rapidement (Maier).

b) Les maladies infectieuses chroniques.

— **La tuberculose.** L'hémolyse a été incriminée dans la pathogénie des anémies chroniques des tuberculeux. Macaigne et Pasteur-Valléry Radot en 1911, Weil, Gardère et Dufourt, Landouzy, Gougerot et Salin en 1912 décrivent l'« anémie hémolysinique tuberculeuse ».

On dénie tout pouvoir hémolytique direct au bacille de Koch (Dufourt et Gaté) mais on pense qu'il est responsable de l'anémie par l'intermédiaire d'une hémolysine. Roque, Chalier et Nové-Josserand, rapportent un cas semblable en 1913 et insistent sur l'hémosidérose viscérale qu'ils constatent.

Chalier, en 1920, reprend le problème et arrive à la conclusion que l'existence d'autolysines est exceptionnelle chez les tuberculeux, dont la résistance globulaire est par ailleurs normale. D'autre part, ils sont rarement anémiques, mais l'existence dans certains cas d'une hémosidérose viscérale, splénique en particulier, pourrait traduire un état hémolytique le plus souvent latent.

La question est par la suite un peu délaissée, mais connaîtra un renouveau avec la publication d'un certain nombre d'observations de syndromes hémolytiques au cours de splénopathies tuberculeuses (Engelbreth-Holm, 1938 ; Giraud, Cazal, Boyer et Mirouze, 1950 ; Hemmeler, 1952 ; Plauchu, Revol, Lejeune et Jouvenceaux, 1952). Les cas d'anémie hémolytique sont cependant peu fréquents au cours des splénomégalias tuberculeuses, mais ils présentent l'intérêt de pouvoir être améliorés dans certains cas par la streptomycine (Cazal et Giraud) et lorsque le processus tuberculeux est plus diffus la streptomycine a pu amener parfois la guérison après échec de la splénectomie (notre obs. 16).

— L'étiologie tuberculeuse a également pu être invoquée dans un cas de maladie de Marchiafava-Micheli avec myosite hémoglobinurique (Guichard, 1943), et pour notre part nous avons posé le problème de sa responsabilité dans un cas d'hémoglobi-

nurie paroxystique a frigore (Revol, Boucher et Lejeune, obs. 1) sans pouvoir le résoudre.

Comme on le voit, ces faits sont très disparates, et de constatation rare, une seule conclusion pratique est à en retirer : l'opportunité d'un traitement de streptomycine, dans les cas où une étiologie tuberculeuse est possible.

3° Les maladies à virus.

Le rôle déterminant des maladies virales dans la genèse de certains processus hémolytiques est aujourd'hui bien établi. De plus, l'hémolyse dans ces cas semble nettement procéder d'un mécanisme immunologique mis en évidence par l'existence d'agglutinines froides et d'anticorps incomplets. Ces différentes constatations jointes à la notion que les infections virales peuvent être discrètes ou même latentes, a fait poser la question, qui n'est pas encore résolue, du rôle possible de certains virus dans la genèse des anémies hémolytiques acquises idiopathiques (Moolten et Clark).

a) Les pneumonies à virus.

Le syndrome clinique et radiologique des pneumonies atypiques peut être réalisé par différents agents : *Rickettsia Burnetti*, virus des Ornithoses, variole, rougeole, chorioméningite lymphocytaire, mononucléose infectieuse, zona, influenza (Eyquem). Au cours des pneumonies dues au virus de l'ornithose ou de la psittacose le titre de l'agglutinine froide serait le plus souvent normal (Young, Mach), au cours de la grippe également, mais Eyquem a pu noter cependant des taux élevés d'agglutinines froides dans un grand nombre de cas de pneumonie grippale due au virus A'; et certains auteurs se demandent si l'existence d'agglutinines froides ne dépend pas moins de la nature du virus en cause que d'une certaine aptitude du sujet à les élaborer. Si l'on ajoute que souvent la nature précise du virus pathogène n'a pu être établie dans les observations rapportées, on comprendra aisément que dans l'état actuel de nos connaissances il est encore difficile d'attribuer plus particulièrement à certains agents un pouvoir hémolysant, et qu'il convient d'envisager dans leur ensemble les « pneumonies à virus » en ce qui concerne leurs complications hémolytiques.

Dès 1918, Clough mentionne l'existence d'une anémie avec urobilinurie au cours d'une pneumopathie grippale. Mais c'est surtout depuis 1943 que sont bien connus les syndromes hémolytiques au cours de ces affections avec les travaux de Peterson et Finland, Horstmann et Tatlock, puis de Platt (1945), Ginsberg (1941), Battaglia, Colmers et Snavely, Antona (1947), Besterman et Bridgen (1949).

Ces différents auteurs montrent que l'**hémolyse apparaît généralement au cours de la deuxième semaine de l'infection au moment où le taux des agglutinines froides est le plus élevé.**

Cependant, elle n'apparaît pas dans tous les cas et semble dépendre de l'amplitude thermique de l'agglutinine qui peut dans certains cas être encore active à la température du corps (obs. 1), de sa persistance, et de son taux qui pour Maier devrait être supérieur ou égal à 1/3.000 à la phase aiguë de la maladie pour entraîner une hémolyse.

— Des études plus récentes ont pu mettre en évidence l'existence d'**anticorps incomplets** associés à ces agglutinines (Eyquem, 1950 ; Corelli et Ruggieri, 1951 ; Jossa et Lecomte ; Chaptal, Cazal, Loubatières et coll., 1953), ou d'**hémolysines froides** (Dacie, 1950, 4 cas ; Dausset, 1952, 1 cas).

La traduction clinique de l'hémolyse est variable, elle peut réaliser un **tableau subaigu** avec ictère plus ou moins prononcé, anémie de taux variable, splénomégalie et urobilinurie. Parfois, elle revêt une **forme aiguë** avec anémie fébrile grave (Jeune et Galy, 1950 ; obs. 4 de la thèse de François, Lyon, 1950).

Dans certains cas, elle se manifeste de façon **suraiguë** sous la forme d'une hémoglobinurie favorisée par l'exposition au froid (Horstmann et Tatlock). Malgré la négativité des sérodiagnostics, on peut se demander si le malade de notre observation 1, qui présentait un taux élevé d'anticorps froids et des crises d'hémoglobinurie paroxystique à frigore, ne rentre pas dans cette catégorie.

— Différents symptômes peuvent apporter dans ces cas une note particulière au syndrome hémolytique : **cyanose** des extrémités, **phénomènes vaso-moteurs** du type maladie de Raynaud (Mc Coombs et Mc Elroy, 1937 ; Ferriman, Dacie et coll., 1951), que l'exposition au froid favorise et dans la pathogénie desquels on a discuté le rôle de l'agglutination intravasculaire, ce qui semble prouvé par les études capillaroscopiques.

— En règle, les **syndromes hémolytiques des pneumonies à virus sont essentiellement transitoires** et régressent en même temps que la maladie guérit et que le taux des agglutinines diminue. Cependant dans certains cas les agglutinines peuvent persister anormalement longtemps (1 à 10 mois, Dausset) et entretenir de ce fait, un syndrome hémolytique d'allure chronique.

— Les transfusions isothermes à 37° représentent un excellent moyen thérapeutique dans tous les cas où l'état globulaire nécessite d'être relevé.

b) La mononucléose infectieuse.

La mononucléose infectieuse peut, dans certains cas, s'accompagner de réactions hémolytiques (Ellis, Wollenman et Stetson, 1948 ; Dameshek, 1951 ; Hall et Archer, 1953) qui parfois peuvent être aiguës (Ellis, Hall).

Ces manifestations semblent également de nature immunologique et Springarn et coll. (1944), Sawitsky, Papps et Wiener (1950), Zoudendyk et Gear (1951) ont pu mettre en évidence dans ces cas des agglutinines froides ou des anticorps incomplets.

c) Les autres maladies à virus.

— Des syndromes hémolytiques ont également été observés dans l'**hépatite épidémique**, et Heilmeyer et Matthes ont observé des cas d'A. H. acquise survenant dans les suites d'une hépatite à virus, et s'accompagnant parfois d'un test de Coombs positif.

— D'autres auteurs ont signalé une anémie hémolytique au décours d'une **varicelle** (Borbolla et Barquet, 1953), mais il s'agit là d'une observation unique.

— Enfin, Moolten et Clark (1952) ont pu isoler du sang de cinq malades atteints d'A. H. acquise le **virus de Newcastle**. Ils se sont alors demandé si celui-ci ne pouvait pas exister chez l'individu sain et se multiplier à l'occasion de stimuli non spécifiques, ou d'une diminution de la résistance de l'organisme, déterminant alors une hémolyse.

Cette séduisante hypothèse, qui pourrait rendre compte du mécanisme des anémies hémolytiques acquises idiopathiques, n'a cependant pas pu être confirmée par les travaux ultérieurs (Eyquem et Dausset, 1952).

II. - SYNDROMES HÉMOLYTIQUES D'ORIGINE TOXIQUE

Un assez grand nombre de substances chimiques utilisées en thérapeutique ou dans l'industrie, certaines substances végétales ou animales présentent des propriétés hémolytiques.

Il est remarquable que la plupart des médicaments et certaines substances végétales telles que la fève des marais qui peuvent déterminer chez certains sujets une hémolyse, sont remarquablement tolérées par d'autres à des doses équivalentes, ce qui implique la possibilité d'une intolérance individuelle, ou d'une sensibilisation à ces produits.

1° Syndromes hémolytiques dus à une intoxication par des produits chimiques.

Les produits chimiques hémolytiques peuvent attaquer le G. R. au niveau de sa couche externe ou plasmolemme et entraîner l'apparition de corpuscules intracellulaires (« Innenkörper » des auteurs allemands).

— Ils peuvent également agir sur la partie centrale du G. R. et par oxydation de l'hémoglobine conduire à la formation de Méthémoglobine ou de Sulfhémoglobine (Jung) qui pourra pré-luder à l'hémolyse.

Les poisons hémolytiques sont très nombreux et nous nous bornerons à étudier les substances chimiques qui sont le plus habituellement responsables de manifestations hémolytiques.

a) Les sulfamides.

Certains sulfamides peuvent entraîner une réaction hémolytique comme l'ont rapporté de nombreux auteurs (Harvey et Janeway, 1937; Kohn, 1937; Wood, 1938; Koletsky, 1939; Gingold et Comsa, 1939; Antopol et coll., 1939; Dameshek, 1943; Cattani et coll., 1945).

Les sulfamides le plus souvent en cause sont les **sulfanilamides**, des accidents peuvent également se voir avec les sulfapyridines, les disulfones, et plus accessoirement les sulfadiazines et sulfothiazols (Maier).

Sur une statistique de 522 malades traités par la sulfanilamide, Wood (1938) constate dans 21 cas (4 % des cas) une anémie

hémolytique sans rapport avec la dose administrée, et survenant le plus souvent chez des enfants.

L'anémie est particulièrement marquée au cinquième jour, mais la chute du taux d'hémoglobine survient de la vingt-quatrième à la soixante-douzième heure. Le tableau clinique peut se traduire par une hémoglobinurie suivie d'une anémie intense avec ictère et signes de régénération sanguine.

L'arrêt du traitement et les transfusions amènent en règle la guérison.

Si l'on administre à nouveau de la sulfanilamide chez ces sujets les mêmes accidents se reproduisent comme s'il s'agissait d'une idiosyncrasie (Wood).

Dans la plupart des cas le produit est cependant bien toléré malgré l'existence d'une cyanose avec méthémoglobinémie témoignant d'une légère toxicité, dont les sulfamides modernes sont dépourvus (Maier).

Comme on le voit, ces accidents, publiés surtout entre 1937 et 1940, semblent être en rapport avec une certaine toxicité des premiers sulfamides, à laquelle certains sujets se montraient particulièrement sensibles ; nous ne pensons cependant pas que les produits actuellement employés puissent entraîner des réactions de cet ordre.

b) **Le P. A. S.** (acide para-amino-salicylique).

Un certain nombre de cas d'anémies hémolytiques aiguës après ingestion d'ampoules de P. A. S. ont été décrits ces dernières années (Semelaigne, Hurez, Levesque et Fiessinger, 1950 ; Tondilu, 1951 ; Corcos ; Guez ; Christiaens et Goudemand, 1952 ; Lust, 1953).

Il s'agissait dans les 8 cas que nous avons rencontrés dans la littérature, d'une anémie hémolytique aiguë du type Lederer-Brill, pouvant parfois s'accompagner d'hémoglobinurie mais guérissant toujours rapidement par l'arrêt du traitement et les transfusions.

Ces accidents qui surviennent sans rapport avec les doses administrées et parfois dès la deuxième prise semblent de nature idiosyncrasique.

c) **La phényl-semi-carbazide** (Cryogénine).

La cryogénine est susceptible dans certains cas de déterminer, particulièrement chez l'enfant, une anémie hémolytique aiguë du

type Lederer-Brill qui réagit également bien à la suspension du traitement et aux transfusions.

De telles observations ont été rapportées par Debré, Lamy (1949), Bourne (1949), Marie, Fabiani, Seringe et Salet (1950), Harrison (1951), Guinand-Doniol et Gauthier (1952).

Le malade de notre observation 27 présentait une A. H. aiguë vraisemblablement en rapport avec le traitement de cryogénine qu'il avait reçu quelques jours plus tôt ; une seule transfusion de 300 cc. de sang complet amena une guérison rapide.

d) La phénylhydrazine.

La phénylhydrazine paraît avoir une action hémolytique directe sur les hématies (Bratley et Burroughs, 1931). Landau et Held (1927) ont constaté dans certains cas à la suite de l'administration de ce produit un ictère de type hémolytique semblant apparaître plus volontiers chez les sujets présentant une cholestérolémie basse, et s'accompagnant d'une diminution de la résistance globulaire. Cette action de la phénylhydrazine (dont la cryogénine est un dérivé) est bien connue et est à la base de son emploi dans les polyglobulies.

e) Les nitrites.

Les nitrites que l'on emploie dans l'industrie (nitroglycérine) et en thérapeutique (nitrite d'amyle, etc...) peuvent jouer un rôle hémolytique. Le sous-nitrate de Bismuth pourrait également dans certains cas se montrer hémolysant (Maier), de même que le nitrate d'ammonium qui est employé comme diurétique.

Schulze et Scheibe, en 1948, ont rapporté de tels accidents lors d'un empoisonnement massif de 71 personnes avec 7 morts, par le nitrite de sodium (qui avait été confondu avec du sel de cuisine).

— Les accidents hémolytiques des nitrites se traduisent par une anémie avec cyanose en rapport avec une méthémoglobinémie qui peut entraîner une méthémoglobinurie.

— Ils peuvent être provoqués indirectement par l'absorption de **nitrates** qui peuvent être réduits en nitrites dans l'intestin sous l'influence de la flore bactérienne (colibacilles). De semblables accidents ont été décrits à la suite d'une alimentation trop riche en nitrates (Riggs, 1945) et les auteurs américains (Comly

1945, Ferrant 1946, Medovy, Guest et Victor 1947) ont même décrit chez l'enfant des anémies hémolytiques avec méthémoglobinémie à la suite de l'absorption d'eaux de boisson riches en nitrates.

— Le traitement dans ces cas consiste à injecter par voie intra-veineuse une solution de Bleu de Méthylène à 1 % (1 mmgr. par kilog de poids corporel) ou de l'acide ascorbique afin de réduire la méthémoglobine en oxyhémoglobine.

f) Le plomb.

On connaît depuis longtemps l'anémie du saturnisme mais son interprétation a été très discutée et le reste encore actuellement, il semble d'après Maier que deux catégories de faits soient à distinguer :

L'anémie de l'intoxication aiguë par le plomb : telle qu'on peut la constater après injections intra-veineuses de substances thérapeutiques à base de plomb; l'anémie dans ces cas est d'apparition brutale, traduit une hémolyse intra-vasculaire indiscutable, et peut nécessiter des transfusions.

L'anémie du saturnisme chronique : qu'il s'agisse d'une intoxication professionnelle ou par les eaux de boisson se manifeste très différemment. C'est une anémie généralement peu marquée, descendant rarement au-dessous de $3.000.000/\text{mm}^3$ et s'accompagnant d'anisocytose et de macrocytose, plus rarement de microcytose (Maier); il existe une érythroblastose médullaire marquée et l'on trouve dans le sang périphérique un nombre important d'hématies à granulations basophiles.

Ces hématies à granulations basophiles, contrairement aux réticulocytes, sont colorables par les colorants du fer et leur taux expérimentalement augmente beaucoup plus si on réalise l'intoxication chez des animaux splénectomisés. Ces constatations tendent à les faire assimiler aux sidérocytes (Mc Fadzean et Davis), et à les considérer comme des hématies jeunes et mal formées.

Ce défaut de fabrication des globules rouges semble confirmé par les recherches de Vannotti et Spühler qui constatent un défaut de fixation du fer dans le cycle des porphyrines, fait qui explique l'augmentation de la coproporphyrine III dans les urines et l'augmentation du fer sérique.

Mais à côté de ce défaut dans la synthèse de l'hémoglobine, de nombreux auteurs admettent aujourd'hui l'existence d'une action directe du plomb sur la surface des hématies qui peuvent devenir sphériques (Aub, Fairhall, Minot et Reznikoff) et plus fragiles. La résistance mécanique et osmotique n'apparaissent cependant pas modifiées selon Maier ; nous avons fait récemment la même constatation chez un malade du Professeur P. Ravault qui présentait au cours d'une intoxication saturnine une anémie normocytaire à 3.500.000 G. R., avec une hyperbilirubinémie indirecte à 3,5 unités HVDB, un fer sérique à 136 γ , une coproporphyrinurie massive, 10 % de réticulocytes, et 80 % d'hématies à granulations basophiles.

g) **La naphtaline.**

Différents auteurs ont récemment attiré l'attention sur la possibilité chez l'enfant de poussées hémolytiques aiguës consécutives à l'ingestion de boules de naphtaline (Zuelger et Apt, 1949; Abelson et Handerson ; Mackell et coll., 1952).

Dans tous les cas il s'agissait de syndromes hémolytiques aigus avec hémoglobinurie qui ont bien guéri par les transfusions, sauf dans une observation de Prochownik.

La naphtaline ne semble pas directement responsable de l'hémolyse qui serait due à des produits de son oxydation du type α -naphtol (Mackell et coll.).

h) **Le phosphore** est également un agent hémolytique (Maier) mais il atteint aussi le foie et peut entraîner à la longue une anémie aplastique.

i) **L'hydrogène arsénié** peut entraîner des troubles hémolytiques graves avec hémoglobinurie, et atteinte hépatique. D'autres dérivés arsenicaux peuvent déterminer des troubles semblables et l'on a signalé dans certains cas des accidents de ce type dans l'utilisation des dérivés du Salvarsan (Young, Valentine et Howland).

j) **Les autres poisons hémolytiques de nature chimique.**

Nous ne ferons que citer rapidement un certain nombre d'autres substances chimiques qui peuvent se montrer hémolytiques.

Le **dinitrobenzol**, la **toluylène-diamine**, le **dinitrotoluol**, la **phénylhydroxylamine**, l'**aniline** peuvent déterminer des réactions hémolytiques d'origine professionnelle (Maier). Dans ces cas, une réaction médullaire aplastique et une atteinte hépatique peuvent se surajouter au processus hémolytique.

Ces substances ont la propriété de pouvoir être absorbées par voie cutanée, et dans le cas de l'aniline en particulier, outre les accidents survenus chez des enfants à la suite d'une absorption buccale (crayons à l'aniline), on a signalé des observations de syndromes hémolytiques à la suite du port de vêtements traités par une teinture à l'aniline (Graubarth, Bloom, Coleman et Salomon, etc...). Un simple lavage de l'étoffe lui ôte tout danger de cet ordre (Maier).

— Parmi la longue liste des substances chimiques hémolytiques pour lesquelles nous nous reportons en grande partie au remarquable ouvrage de Maier (« Hämostase und Hämostatische Krankheiten ») il faudrait encore citer le **chlorate de potassium**, la **phénacétine**, le **chlorure de méthyle**, le **tétrachlorure de carbone**, le **dichlorodiphényl-trichloréthylène** et la **quinine**.

2° Syndromes hémolytiques dus à une intoxication par des produits d'origine végétale ou animale.

Parmi les substances végétales la **Saponine** a une action hémolytique bien connue qui ne donne qu'exceptionnellement lieu à des intoxications en clinique, mais dont l'action est utilisée fréquemment en expérimentation.

La **ricine** a également une action hémolytique puissante qui peut être plus fréquemment à l'origine d'accidents, la **fougère mâle** également (obs. 28), certains champignons enfin (l'Ammanite phalloïde, la fausse morille).

— Le favisme.

La fève des marais (*vicia faba*) peut être responsable de manifestations hémolytiques aiguës (favisme). La notion d'accidents hémolytiques dus aux fèves est très ancienne puisque, comme le rapportent Brulé et Pestel, « Hérodote, Pythagore et Empédocle en font déjà mention ».

Les études de La Grega (1856), Di Pietra (1858), Montano (1894), Stefani (1904), les travaux de l'Université de Sassari sous la direction de Zoja ont précisé la physionomie de ce syndrome hémolytique curieux dont Brulé et Pestel (1943) ont fait une excellente revue générale.

Le favisme s'observe principalement en Sardaigne du Sud et plus accessoirement en d'autres points du rivage méditerranéen (Égypte, Corfoue, Grèce, Afrique du Nord), à titre d'exception il en a été publié récemment quelques cas en Chine (Swun-Deh-Du, 1952) et aux U.S.A. (Wasserman et Chapman, 1951).

L'affection survient après l'ingestion de fèves, ou l'inhalation du pollen des fleurs, et se voit principalement d'avril à juillet. Elle sévit surtout chez les enfants et les adolescents, mais peut atteindre également parfois le nourrisson et l'adulte.

Une prédisposition naturelle intervient et le favisme apparaît chez des individus présentant une sensibilisation naturelle ou acquise aux fèves que met en évidence la positivité des réactions cutanées ou intradermiques aux extraits faviques.

Le tableau clinique de l'affection est celui d'un syndrome hémolytique aigu ou suraigu survenant quelques heures après l'inhalation du pollen, ou 24 heures après l'ingestion de fèves.

La séméiologie est celle de l'anémie aiguë de Lederer-Brill, et comporte souvent une hémoglobinurie qui dans les formes les plus graves peut entraîner la mort dans un tableau d'anurie.

Le plus souvent cependant le syndrome hémolytique régresse en deux à quatre jours, laissant le malade à la merci de crises semblables ultérieures.

Le traitement de ce syndrome hémolytique aigu réside dans les transfusions et même dans les exsanguino-transfusions dans les cas compliqués de blocage rénal (Dausset).

— Enfin, nous citerons seulement pour mémoire, les propriétés hémolytiques de certains **venins de serpents**, en particulier le venin de cobra, dont l'activité semble liée à une lécithinase.

III. — SYNDROMES HÉMOLYTIQUES PAR AGENTS PHYSIQUES

— Les brûlures graves.

Les brûlures graves peuvent entraîner un syndrome hémolytique avec hémoglobinurie. On en a discuté la pathogénie : infec-

tion secondaire, résorption de produits toxiques ? Il semble aujourd'hui bien établi d'après les recherches de Ham, Shen et Castle que cette hémolyse est due à l'action directe de la chaleur qui à partir de 40° C. entraîne la sphérocytose et l'hémolyse (Maier).

— Les rayons X.

En règle, l'anémie des rayons est de type aplastique ou hypoplastique, ce n'est qu'exceptionnellement qu'on a pu rencontrer des réactions hémolytiques (Schärrer).

IV. — LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES SECONDAIRES A DES MALADIES DU SANG ET DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

1° Affections malignes.

Les syndromes hémolytiques secondaires à une maladie du S. R. E. ou à une hémopathie maligne ont inspiré de nombreuses études (Widal, Abrami, Brulé ; Dameshek ; Watson ; Stats, Wasserman et Rosenthal ; Marchal) et ont fait l'objet d'une revue générale récente de Paraf et Dausset (1952).

Tantôt le syndrome hémolytique apparaît comme la **manifestation initiale** de la maladie en cause (15 cas sur 80 dans la statistique de Paraf et Dausset) et revêt suivant les cas un aspect aigu ou subaigu.

Tantôt il apparaît comme un **épiphénomène à un moment quelconque de la maladie** venant en compliquer transitoirement l'évolution, ou apporter sa note au tableau terminal.

a) Leucémies.

De nombreux cas de syndromes hémolytiques ont été décrits au cours des leucémies, leur pourcentage par rapport à la fréquence de ces affections, semble toutefois assez faible. Il est possible cependant que dans un certain nombre de cas l'hémolyse soit discrète, nécessitant pour être mise en évidence d'être

recherchée systématiquement en étudiant notamment la survie des hématies transfusées (Ragnar Berlin).

Dans leur statistique, Dausset et Paraf notent 6 cas de syndromes hémolytiques secondaires à une **leucémie aiguë** (Fiessinger, Chauffard, Davis, Marchal), 8 cas secondaires à une **leucémie myéloïde** (Tixier, Brill, Paschkis, Klima, Chabrol, Maier) auxquels on peut ajouter notre observation 23.

Treize cas secondaires à une **leucémie lymphoïde** (Paschkis, Marchal, Klima, Monges, Neumann, Singer et Dameshek, Feldman, Boë, Stats, Evans et Duane) on peut ajouter à ces observations celles de Craig et coll., de Rendu, de Ragnar Berlin, de Hagen et Watson, nos observations 24 et 25 enfin. Comme nous le verrons plus loin, l'intensité de l'hémolyse était parfois dans ces cas suffisamment importante pour conduire, lorsque les conditions le permettaient, à la splénectomie. Dans certains cas, par contre, le facteur aplastique était au moins aussi important, sinon plus, que le facteur hémolytique dans la genèse de l'anémie.

b) Lymphogranulomatose maligne.

La maladie de Hodgkin peut se compliquer d'une anémie hémolytique (Holler, Kawszewska, Heilmeyer, Davidson, Gripwall, Watson, Caussade, etc.). Paraf et Dausset en rapportent 25 cas dans leur statistique générale.

c) Sarcomes des organes hématopoïétiques.

Les **sarcomes de la rate** (Thompson) peuvent s'accompagner de réactions hémolytiques dans certains cas et constituer de bonnes indications de splénectomie (notre observation 19) ; l'hémolyse a également été signalée dans les **sarcomes des ganglions et de la rate** (Singer et Dameshek, Stats), la **leucosarcomatose** (Paraf et Dausset), les **réticulosarcomes** (Singer et Moltusky), les **plasmocytosarcomes** (Cajano).

2° Affections bénignes.

Au premier rang des hémopathies bénignes s'accompagnant d'hémolyse il faut mettre l'anémie pernicieuse.

a) L'anémie pernicieuse (maladie de Biermer-Addison).

On admet qu'au cours de l'anémie de Biermer il existe une augmentation de la destruction des hématies dont la fabrication

est par ailleurs défectueuse. Ainsi il existe un double facteur pathogénique : au trouble de maturation dû à la carence en principe antipernicieux, se surajoute un facteur hémolytique d'intensité généralement modérée. Celui-ci est bien prouvé par l'existence fréquente d'une hyperbilirubinémie indirecte avec méthémalbuminémie (Maier), et une augmentation de l'excrétion d'urobilinogène avec augmentation de l'index hémolytique (Heilmeyer). Par ailleurs les G. R. des malades atteints d'anémie pernicieuse présentent une durée de survie diminuée lorsqu'on les transfuse à des sujets sains, sauf si le malade est en rémission après traitement par les extraits de foie. Les études de Landau et de ses collaborateurs avec les G. R. marqués ont montré que le taux de survie des G. R. est d'environ 72 jours dans la maladie de Biermer, contre 120 jours normalement.

Inversement, si l'on transfuse des G. R. normaux à un malade atteint d'anémie pernicieuse, ceux-ci ont une survie normale, ce qui semble confirmer que l'hémolyse est bien en rapport avec un facteur globulaire ; la résistance globulaire osmotique est cependant normale ou tout au plus légèrement abaissée, mais les résistances mécanique et osmotique après incubation seraient diminuées (Maier).

Cependant, pour Whipple et pour Castle (1951) l'hémolyse ne serait pas seule responsable de l'augmentation importante de l'excrétion du pigment, qui, on le sait, diminue après traitement, et celle-ci pourrait résulter, tout au moins partiellement, de perturbations dans le cycle de l'hémoglobine.

b) Les anémies aplastiques et malignes intermédiaires.

Le problème de l'hémolyse dans les anémies aplastiques et malignes intermédiaires est extrêmement intéressant, et la splénectomie a pu, dans certains cas, y être pratiquée avec bénéfice (Ferrata).

Le plus souvent cependant la rate n'est pas hypertrophiée, il n'existe pas d'hyperbilirubinémie nette, et la notion d'hémolyse ne s'impose pas cliniquement. Cependant, la rate peut, comme le rappelle Creyssel dans sa thèse, jouer un rôle nocif par suite d'une non-adaptation de sa fonction de destruction à une production globulaire réduite. Une destruction globulaire qui serait insuffisante pour conduire à l'anémie chez un sujet normal, devient

nocive lorsque la production de G. R. devient insuffisante : il y a « **hyperhémolyse relative** ».

Cette hyperhémolyse relative a pu être établie dans certains cas par l'étude de l'index hémolytique.

Pour notre part, nous avons trouvé un index de Greppi très élevé chez notre malade de l'observation 26, qui malheureusement ne survécut pas à la splénectomie.

c) Le syndrome Bantien.

Quelle qu'en soit la nature, la « maladie de Banti » peut s'accompagner d'hémolyse comme on le sait depuis les premières descriptions du syndrome. Parmi les différents facteurs qui peuvent entraîner l'anémie au cours des syndromes bantiens (hémorragies, atteinte hépatique) l'hémolyse vient apporter sa note. Il est nécessaire pour l'apprécier de se baser avant tout sur l'excrétion fécale d'urobilinogène et l'index hémolytique car la bilirubinémie et l'urobilinurie peuvent être augmentées du simple fait de l'atteinte hépatique et il peut en être de même du fer sérique.

L'hémolyse ne représente souvent dans ces cas qu'un argument de plus en faveur de la splénectomie.

En ce qui concerne sa pathogénie, on discute le rôle de la stase provoquée par l'hypertension portale (exagération de l'effet d'« endopause » de Heilmeyer) et dans un cas de thrombose de la veine splénique Maier a pu constater l'existence d'un processus hémolytique particulièrement marqué. Il est possible qu'intervienne également une certaine hyperactivité splénique comme on peut en voir dans la plupart des splénomégalies.

d) Les autres maladies de la rate.

L'hémolyse a été signalée dans presque toutes les maladies spléniques. Nous avons déjà envisagé antérieurement les syndromes hémolytiques secondaires aux splénomégalies chroniques tuberculeuses, paludéennes, etc... On a également décrit des anémies hémolytiques secondaires à la **maladie de Gaucher** (Mandelbaum, Berger et Lederer, 1942), à la **maladie de Niemann-Pic**, à la **xanthomatose**, au **syndrome de Felty**.

Dans tous ces cas, l'anémie hémolytique peut être de type habituel avec régénération médullaire importante, ou bien s'accompagner d'une neutro- et d'une thrombocytopénie témoignant

d'un trouble global de l'hématopoïèse. On tend à attribuer actuellement à une hyperactivité splénique ou « hypersplénisme » (Dameshek) cette inhibition médullaire que l'on considère suivant les cas comme liée à un trouble de maturation ou à une « adia-base ».

La splénectomie dans ces cas trouve une double indication dans la libération de l'hématopoïèse et la suppression d'une rate hyperhémolytique (Dameshek). Elle peut constituer enfin lorsque le processus morbide est localisé à la rate un traitement radical de l'affection en cause.

Le malade de l'observation 20 présentait une splénomégalie volumineuse de nature bénigne, avec pancytopénie, la splénectomie confirma le rôle dépresseur de la rate sur l'hématopoïèse en amenant une augmentation rapide dans le sang des éléments des trois lignées.

e) La cirrhose hépatique.

L'existence de réactions hémolytiques au cours de certains cas de cirrhose du foie a été signalée depuis longtemps (Mouisset, Chalié et Nové-Josserand, 1910 ; Hymans van den Bergh, 1935, etc.). L'hémolyse apparaît alors comme un facteur supplémentaire d'anémie à côté des facteurs carentiels.

Comme nous l'avons dit plus haut il faut être prudent pour l'affirmer car l'existence d'une urobilinurie, d'une hyperbilirubinémie indirecte et d'une augmentation du fer sérique peut se voir dans les cirrhoses en dehors de tout facteur hémolytique (Maier).

Parfois, la cirrhose apporte sa note au tableau cytologique et c'est ainsi que dans les observations 21 et 22 où il n'existait que peu de signes régénératifs dans le sang périphérique, il est logique de considérer l'importante macrocytose sans sphérocytose que les malades présentaient comme en relation avec l'atteinte hépatique (cellules « macroplanes » des cirrhoses).

La question de la splénectomie dans ces cas semble devoir être envisagée avec beaucoup de prudence car, comme l'a montré Pemberton, l'intervention est beaucoup plus grave chez ces malades.

V. — LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES SECONDAIRES A CERTAINS CANCERS VISCÉRAUX

Les syndromes hémolytiques secondaires à un cancer viscéral sont connus depuis longtemps ; le plus souvent ils apparaissent comme un épiphénomène au cours de l'affection en cause, mais dans certains cas ils peuvent ouvrir la scène et en imposer pour une A. H. idiopathique. Dans certains cas, c'est même après une splénectomie infructueuse que la tumeur a été découverte (West-Watson, Dameshek, Lindeboom).

— **Les tumeurs de l'ovaire** peuvent être responsables d'un syndrome hémolytique. Il s'agit en règle de kystes dermoïdes dont l'ablation peut être suivie d'une guérison complète (West-Watson et Young, 1938 ; Singer et Dameshek, 1941, Allibone et Collins, 1951) ou d'une amélioration (Jones et Tillmann, 1945 ; Lindeboom, 1950).

Toutes les fois que la splénectomie fut réalisée dans ces cas elle s'avéra inopérante.

Dans un cas, l'existence d'anticorps a été constatée dans le liquide du kyste ovarien (Ahrengot, 1953).

— **Les cancers gastriques** ont été signalés à l'origine du processus hémolytique par de nombreux auteurs (Roque, Chalié et Nové-Josserand, Troisier, Seeman, Loper, Caroli, Mac Donald, Töttermann). Un cas particulièrement intéressant a été rapporté récemment par MM. Vachon, Morel, Rendu et Pommatau dans lequel ce fut l'existence d'une anémie hémolytique qui amena la découverte d'un cancer gastrique chez un homme de 32 ans.

— **Les autres tumeurs malignes** peuvent s'accompagner d'hémolyse mais beaucoup plus exceptionnellement, et il ne s'agit-là que de constatations isolées. Citons donc pour mémoire les cas rarissimes d'A. H. constatées au cours d'un néoplasme intestinal (Stats), prostatique (Waugh), vésical (Widal), bronchique (Lucey), mammaire (Waugh).

VI. — LES SYNDROMES HÉMOLYTIQUES SECONDAIRES A CERTAINES MALADIES DU TISSU COLLAGÈNE

Parmi les « collagénoses » dans lesquelles on range certaines maladies telles que la périartérite noueuse, les lupoérythémato-viscérîtes, les sclérodermies, les dermatomyosites, le rhumatisme articulaire aigu et les polyarthrites inflammatoires (Colomb, in thèse Lyon, 1953) certaines peuvent s'accompagner d'un syndrome hémolytique.

Bien que de constatation assez rare, ces cas n'en ont pas moins une énorme importance dogmatique car l'existence de syndromes hémolytiques avec auto-anticorps au cours de maladies dont on a pu soutenir la nature allergique et qui en tout cas réagissent également à la Cortisone, semble constituer un argument de poids en faveur de la nature réactionnelle de certains processus hémolytiques, qui sembleraient ainsi pouvoir s'inscrire dans le cadre des « maladies d'adaptation » ; cette conception n'a que la valeur d'une hypothèse dont le principal mérite est de réunir sous une pathogénie commune des manifestations très diverses et de nature encore mystérieuse.

— Dameshek et Schwarz (1951) rapportent 2 cas de syndromes hémolytiques au cours d'une **périartérite noueuse**.

— D'autres cas ont été rapportés au cours de la **lupoérythémato-se-viscérîte** (Wiener, 1950, 1 cas ; Pisciotta et coll., 1951, 1 cas ; Etcheverry et coll., 1951, 1 cas ; Heilmeyer, 1952, 1 cas ; Dubois, 1952, 3 cas).

La plupart de ces cas se présentaient comme des anémies hémolytiques avec auto-anticorps réagissant bien à la cortisone, et il est intéressant dans le cas de la maladie de Libmann-Sachs d'établir un rapprochement entre l'hémolyse par auto-anticorps et l'existence des « L. E. cells » de Hargrave qui semblent témoigner d'une auto-agglutination des cellules de la lignée blanche.

CHAPITRE V

ÉVOLUTION PRONOSTIC ET DIAGNOSTIC

A. — ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution et le pronostic des syndromes hémolytiques sont extrêmement variables selon les cas.

1. **Tantôt le processus hémolytique est suraigu mais transitoire**, c'est le cas de l'anémie idiopathique de Lederer-Brill et de tous les tableaux analogues réalisés par certaines intoxications (cryogénine, P.A.S., naphtalène, etc...) ou certaines infections (bilieuse hémoglobinurique, perfringens, etc...) ou encore le favisme.

- **L'évolution immédiate** peut être fatale par suite :
- de l'anoxie consécutive à l'anémie aiguë (d'où la nécessité de transfusions d'urgence),
- ou du blocage rénal consécutif à l'hémoglobinurie et pouvant entraîner la mort dans l'anurie.

Le **pronostic immédiat** de ces formes est donc fonction du degré de l'anémie et des possibilités de transfusions, mais surtout de l'intensité de l'atteinte rénale dont le dosage de l'urée sanguine, et la diurèse donnent un aperçu.

Il est également fonction de la nature de l'affection en cause et la bilieuse hémoglobinurique et le perfringens sont infiniment plus graves que les autres par l'intensité de l'atteinte rénale qu'ils peuvent entraîner.

— **L'évolution ultérieure.**

Le risque immédiat passé, l'évolution dans tous les cas d'intoxication et dans les cas idiopathiques type Lederer-Brill se fait vers la guérison spontanée ou avec le traitement.

Dans la bilieuse hémoglobininurique ou le favisme, elle peut se faire vers la répétition de manifestations semblables, mais il s'agit alors de récidives et non d'un processus chronique.

2. Tantôt le syndrome hémolytique est subaigu ou aigu.

Il en est ainsi de la plus grande partie des cas d'A. H. acquises qu'elles soient symptomatiques ou idiopathiques.

L'évolution dans ces cas encore est variable.

— **tantôt le processus hémolytique est transitoire.**

— il peut en être ainsi notamment dans la plupart des A. H. à agglutinines froides consécutives à des pneumonies à virus,

— ou dans certains cas d'A. H. symptomatiques d'affections malignes (Paraf et Dausset) où le processus hémolytique peut apparaître transitoirement comme un épiphénomène, à un moment de l'évolution de la maladie,

— il peut en être enfin ainsi au cours de certaines maladies infectieuses (E. I.) traitées.

— **beaucoup plus souvent dans ces cas, le processus tend à passer à la chronicité.**

— C'est pratiquement le cas de toutes les A. H. avec auto-anticorps chauds, de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore (tout au moins dans la forme classique), de la maladie de Marchiafava-Micheli et des A. H. hyperspléniques idiopathiques.

L'affection évolue alors, comme nous l'avons vu, généralement par poussées sur un fond chronique, les rémissions étant parfois suffisamment marquées pour que les investigations ne puissent réussir à mettre en évidence l'hémolyse si le malade est vu à ce moment.

Des rémissions spontanées ont été signalées (Widal, Abrami, Brulé) dans les formes du type Hayem-Widal, mais elles semblent exceptionnelles.

L'évolution dans l'ensemble des cas se fait sur des années si la thérapeutique ne réussit pas à apporter la guérison et des com-

plications peuvent survenir dans certains cas, qui le plus souvent, il est vrai, restent latentes.

Complications hépato-biliaires.

L'existence de complications hépato-biliaires n'est pas surprenante au cours des syndromes hémolytiques lorsqu'on pense à l'extraordinaire travail d'élimination auquel est astreint le foie dans ces conditions. Le flux biliaire peut, en effet, atteindre dans ces cas 200 à 300 cc. par jour d'une bile noire et épaisse, comme l'ont montré Bérard, Mallet-Guy et Clavel (1928) après drainage chirurgical des voies biliaires.

Sur le plan clinique, les complications hépato-biliaires peuvent se manifester sous la forme d'une lithiase pigmentaire, d'un ictère cholurique ou d'une hépatomégalie.

La lithiase pigmentaire est fréquente dans l'A. H. congénitale (81 cas sur 118 dans la statistique de Pemberton, 1931) dont elle peut être l'accident révélateur (23 cas sur 81 dans la même statistique).

Elle peut se voir également dans l'A. H. acquise et ceci n'est pas surprenant car il ne semble pas que l'existence d'une lithiase pigmentaire signifie obligatoirement que le processus hémolytique est très ancien ; au cours de l'A. H. congénitale, en effet, Gairdner (1939) a pu constater une lithiase vésiculaire chez un enfant de 3 ans. Sur 6 cas d'A. H. acquise, Dreyfus et coll. notent trois fois l'existence d'une lithiase pigmentaire latente.

Pour notre part, nous avons constaté l'existence de lithiase pigmentaire chez deux de nos malades (obs. 8 et 16) chez lesquels ce fut à l'occasion de crises douloureuses vésiculaires que le syndrome hémolytique fut découvert. La lithiase pigmentaire est visible radiologiquement, sous forme de calculs généralement petits et nombreux ; au point de vue chimique, ces calculs sont constitués de cholestérine, de pigments biliaires, de traces de fer et de calcium qui leur confèrent leur opacité aux rayons X (Bérard et Mallet-Guy, Santy et Enselme).

Dans certains cas, des crises douloureuses vésiculaires surviennent en dehors de toute lithiase (obs. 18), l'intervention peut alors montrer l'existence d'une boue biliaire dans la vésicule (Pauchet et Becart, 1932).

— L'ictère mixte ou additionné.

Dans certains cas, l'ictère de l'A. H. perd ses caractères d'ictère acholurique (matières normalement colorées, absence de bilirubinémie directe, absence de sels biliaires et de bilirubine dans les urines) et tandis que l'ictère fonce prenant une teinte jaune d'or, les selles se décolorent, la bilirubinémie prend un caractère mixte, et des sels et des pigments apparaissent dans les urines.

Ces modifications signent l'atteinte du foie ou des voies biliaires et constituent l'ictère mixte de Chabrol ou ictère additionné de Fiessinger.

Cet ictère ne semble pas, d'après les documents anatomiques que l'on possède, procéder d'une obstruction cholédocienne, mais tout se passe comme s'il existait une rétention biliaire intra-hépatique.

Généralement, du reste, cette complication est transitoire (obs. 4, 5 et 21) et au bout d'un temps variant de trois semaines à deux mois, l'ictère reprend son type acholurique.

L'hépatomégalie et la cirrhose.

Une hépatomégalie plus ou moins nette accompagne souvent la splénomégalie dans les A. H. (17 fois sur 28 dans notre statistique). Cette hépatomégalie paraît bien liée au processus hémolytique puisque dans les A. H. idiopathiques où il n'existe pas d'autre cause apparente à son existence nous la rencontrons 8 fois sur 15 dans nos observations. Elle semble liée comme la splénomégalie à une congestion hépatique en rapport avec la destruction globulaire, et on constate qu'elle augmente au cours des poussées hémolytiques aiguës.

Mais cette hépatomégalie traduit-elle simplement dans tous les cas une congestion hépatique banale ?

Il semble bien que non, car des observations anatomiques malheureusement encore peu nombreuses, semblent témoigner de l'existence dans certains cas de lésions hépatiques histologiques.

Gilbert et Chabrol ont considéré que certaines cirrhoses de Hanot pourrait représenter l'aboutissement d'un état hémolytique chronique. En Allemagne, Eppinger (1938), Schupbach (1924), Rosenbach (1926) ont décrit des lésions de cirrhose au début à l'autopsie de malades atteints d'anémie hémolytique. Wherte-

mann (1927) a noté dans un cas d'A. H. congénitale une cirrhose hypertrophique avec surcharge pigmentaire.

Pemberton, en 1931, sur une statistique de 118 cas d'A. H. congénitale, observe dans 6 cas un aspect cirrhotique du foie à l'intervention.

Cachera et Piguet (1949), sur 6 observations d'A. H. congénitale, constatent deux fois une sclérose annulaire à point de départ périportal.

Les lésions cirrhotiques sont également retrouvées dans certaines observations d'A. H. acquises rapportées par Van Loghem; Cattan, Frumusan, Dausset et Trelat; Hyman et Southworth; Cattan, Ajuriaguerra et coll. Pour notre part, nous avons fait des constatations semblables dans 3 cas d'A. H. acquise dont deux avec auto-anticorps. Il s'agissait dans un cas d'une sclérose discrète simple (obs. 7), dans un autre d'une légère sclérose accompagnée d'une importante réaction inflammatoire des espaces portes (obs. 10), et dans le dernier cas d'une véritable sclérose annulaire avec aspect inflammatoire des espaces portes siège d'une infiltration lymphocytaire, plasmocytaire et histiocytaire (obs. 12) (tableau D, p. 114).

— En dehors de la sclérose, l'aspect inflammatoire des espaces portes avec infiltration cellulaire que nous notions dans deux observations a été décrit par Batmatter (1932), et Cachera et Piguet (1949) qui le considèrent comme le témoin d'un processus angiocholitique.

Ceci nous amène au problème de la pathogénie de ces troubles hépatiques et particulièrement de la cirrhose. Pour Cachera et Piguet, elle serait liée, nous l'avons vu, à un processus angiocholitique, comme on en voit dans les cirrhoses biliaires.

Cattan, Dausset et Pariente, pour leur part, tout en admettant que les cirrhoses que l'on peut constater dans les A. H. congénitales posent la question d'une origine biliaire ou infectieuse, se demandent si celles qui viennent compliquer l'A. H. acquise avec auto-anticorps ne sont pas de nature immunologique. En effet, la maladie hémolytique du nouveau-né se complique fréquemment d'une cirrhose d'apparition rapide et dont l'origine immunologique semble vraisemblable, inversement certaines cirrhoses non éthyliques de l'adulte peuvent s'accompagner d'un test de Coombs positif (Cattan et Dausset). Cette hypothèse intéressante demeure cependant à démontrer.

— Mis à part les cas où une cirrhose peut être anatomiquement démontrée, que montre l'étude **fonctionnelle du foie** dans les A. H. acquises ? Les protéines totales du sang sont sensiblement normales, les globulines sériques sont fréquemment relativement augmentées et le rapport sérine-globuline varie entre 1,2 et 1,5.

Le **cholestérol** sanguin total est fréquemment abaissé (5 fois sur 8), mais, comme le notent Dreyfus, Dausset et Vidal, ce fait n'est peut-être pas en liaison avec une atteinte hépatique.

Quant aux **perturbations des réactions de floculation** que nous notons 7 fois sur 11 cas, on peut se demander si elles ne sont pas avant tout liées aux modifications humorales importantes qui accompagnent les A. H. acquises avec auto-anticorps.

N° de l'Obs.	Hépatomégalie	Cholestérol total	Protéines totales	Sérine	Globuline	Hanger	Gros	Mac Lagan	Biopsie hépatique
2	1 trav. doigt	1,40				++		2	Foie congestif avec discrète infiltration pigmentaire.
4	1 trav. doigt	1,50	61	34	27	+++		1,5	?
5	1 trav. doigt	1,10	72,5			+++	3,2	5,4	?
6	3 trav. doigt		54			+++	2,3	4,5	?
7	0					+	2	3	Cirrhose peu accentuée.
8	2½ tr. doigt	1,10	61	35	26	+	+	0,8	Pigmentation intracellulaire simple.
10	1 trav. doigt	1,60	63	36	27	0	2,2	6,5	Légère sclérose et aspect inflammatoire des espaces portes.
11	0		60	33	27	+++	3	8	?
12	3 trav. doigt					+++	2	11,2	Sclérose annulaire avec aspect inflammatoire des espaces portes.
13	0	1,95	72	41	31	++	2,4	3,6	?
14	0	1,25	60	36	24	0	2,7	1,2	?

Explorations hépatiques au cours des A. H. idiopathiques acquises

TABLEAU D

Les autres complications.

— Les **complications rénales**. Nous n'insisterons pas sur les complications rénales qui sont avant tout l'apanage des hémoglobinuries à propos desquelles nous les avons décrites. Nous

rappellerons seulement que l'hémoglobinurie s'accompagne fréquemment d'une poussée néphritique aiguë : « la **néphrite hémoglobinurique** » avec azotémie, cylindrurie, albuminurie, qui peut aller dans les cas graves jusqu'à l'**anurie** par blocage rénal. Dans les suites éloignées de la crise, il persiste parfois une albuminurie, qui dans certains cas ne se manifeste qu'au froid, et dont on peut se demander si souvent elle ne préexistait pas à la crise hémoglobinurique.

— Les **complications vasculaires**. Nous n'insisterons pas sur les troubles vaso-moteurs des extrémités du type **maladie de Raynaud** que l'on peut rencontrer au cours des A. H. à agglutinines froides.

Par contre, il nous semble important de rappeler que des thromboses veineuses véritables peuvent être observées : Dreyfus, Dausset et Vidal rapportent, dans une statistique de 12 cas d'A. H. acquise avec auto-anticorps, 2 cas de phlébite des membres inférieurs et 2 cas d'**infarctus splénique** dont un associé à une thrombose d'une grosse veine pancréatique.

Nous avons constaté pour notre part 2 phlébites des membres inférieurs, et 2 cas d'infarctus splénique (obs. 2 et 11) sur 15 cas d'A. H. acquises idiopathiques, dont l'un chez une malade qui décéda d'embolie pulmonaire post-opératoire.

La constatation d'infarctus splénique n'est pas exceptionnelle au cours des A. H. (Marchal et coll ; Oettinger, etc...) et on peut se demander si dans certains cas l'infarcissement de la rate lorsqu'il est important, n'est pas un facteur déterminant ou tout au moins aggravant du processus hémolytique (Revol).

— Les **complications nerveuses**. Le **syndrome neuro-hémolytique**.

Des complications nerveuses ont été signalées au cours de l'ictère congénital (Lemaire, Dumollard et Sarrouy, 1936 ; Gallais et Charlopain, 1951) et des anémies méditerranéennes (Portier et coll., 1952). Elles sont bien connues au cours de l'érythroblastose du nouveau-né (ictère nucléaire) où l'on discute le rôle respectif de la fixation des anticorps et de l'hyperbilirubinémie sur le tissu nerveux.

Dans les A. H. acquises, les cas où des complications nerveuses sont notées demeurent rares, ce qui en rend difficile l'interprétation.

Portier et coll. rappellent les observations de Murano (1946) dans un cas d'anémie aiguë type Lederer-Brill, de Lesbros et Bigonnet (1949) dans un cas d'hémoglobinurie a frigore avec agglutinines froides.

Milliez, Laroche, Dubost, Dreyfus et Dausset (1951) rapportent un cas d'A. H. acquise avec auto-anticorps incomplets s'accompagnant d'un syndrome neurologique à type de sclérose combinée, ayant parfaitement régressé après la splénectomie (qui amena également la disparition des anticorps incomplets).

Cattan, Dausset et coll. (1952) rapportent de leur côté un cas d'A. H. acquise avec auto-anticorps compliqué de lésions dégénératives du cortex évoquant celles de l'ictère nucléaire du nouveau-né ; ils pensent que cette observation est en faveur, de même que la précédente, d'un rôle éventuel des anticorps dans la pathogénie de certains cas rares d'atteinte nerveuse au cours des A. H. acquises de l'adulte.

B. — DIAGNOSTIC

Digagnostic positif.

Ayant déjà développé antérieurement les différents éléments du diagnostic positif (chapitre III), nous nous bornerons à en rappeler les grandes lignes.

Cliniquement, l'existence d'une anémie avec ictère et splénomégalie, et parfois d'une hémoglobinurie, permettent dans l'ensemble des cas de penser qu'un processus hémolytique est en cause.

Les examens chimiques des urines (recherche de l'hémoglobine, hémosidérine, urobiline), du **sang** (bilirubine indirecte) sont cependant indispensables pour en affirmer l'existence ; dans certains cas seul le dosage de l'urobilinogène fécal et le calcul de l'index hémolytique permettent de mettre en évidence l'hémolyse.

— La **cytologie** rend compte du degré de l'anémie et de la réponse correctrice de la moelle, elle met également en évidence

la possibilité de modifications globulaires telles que la sphérocytose.

La recherche de la fragilité globulaire ou d'anticorps hémolytiques, l'étude de la survie des G. R. transfusés donnent à la fois des renseignements sur l'existence éventuelle d'un syndrome hémolytique et sur son mécanisme pathogénique.

Diagnostic différentiel.

Le diagnostic différentiel d'un syndrome hémolytique se pose différemment suivant le tableau clinique réalisé.

1° Le diagnostic au cours des manifestations aiguës.

a) L'anémie aiguë.

Lors des poussées hémolytiques aiguës l'association à l'anémie d'une réaction thermique ou de modifications sanguines importantes peut égarer le diagnostic, qui le plus souvent cependant est facile.

— Celui-ci ne se pose guère dans ces cas avec une **anémie post-hémorragique**, car si une hémorragie importante peut entraîner à sa suite un léger subictère, et une réaction fébrile qui pourraient en imposer pour un état d'hémolyse aiguë, elle ne s'accompagne généralement pas de splénomégalie (sauf dans les syndromes bantiens) et l'interrogatoire permet le plus souvent de mettre en évidence l'hémorragie.

— Dans d'autres cas, l'existence d'une température élevée, de douleurs musculaires, de nausées, parfois même d'un état subcomateux lié à l'importance de l'anémie peut en imposer pour le début d'une **maladie infectieuse**, d'autant plus que l'existence de subictère et d'une splénomégalie ne constitue pas un argument qui permette d'éliminer une typhoïde ou une endocardite infectieuse. La prépondérance de l'anémie sur les autres symptômes représentera cependant dans ces cas un argument clinique en faveur d'un syndrome hémolytique. Cependant, le problème est compliqué par l'existence possible de processus hémolytiques infectieux.

— Dans certains cas enfin, l'existence d'une réaction leucémoïde transitoire avec une leucocytose à plus de 40.000 peut

poser le diagnostic avec une **leucose aiguë** ; l'aspect cytologique de la moelle et du sang et surtout le caractère transitoire de la réaction permettent conjointement aux données des examens chimiques de rectifier le diagnostic.

b) Les hémoglobinuries.

Le diagnostic des formes avec hémoglobinurie est particulièrement simple et ne se pose qu'avec les hématuries, les myoglobinuries et les porphyrinuries.

— L'hémoglobinurie sera différenciée des **hématuries** par l'absence d'hématies dans le culot de centrifugation des urines ou leur présence en très faible quantité. L'examen spectroscopique des urines et la réaction de Thévenon-Rolland confirmeront le diagnostic.

— L'hémoglobinurie devra également être différenciée par l'examen spectroscopique des urines des **myoglobinuries**, que l'on peut voir au cours des grands traumatismes musculaires (syndrome de Bywaters), à la suite de certaines intoxications (maladie des pêcheurs du Haff) ou au cours de la myosite myoglobinurique décrite par Günther, Hüber, Florand, Lièvre et Néret.

— Les **porphyrinuries** doivent également en être distinguées ; elles peuvent être accompagnées de douleurs musculaires intenses, de douleurs abdominales, de troubles nerveux et peuvent parfois réaliser un équivalent de la myoglobinurie (Vanotti). Les recherches chimiques et l'examen en lumière ultra-violette permettent d'individualiser les porphyrines.

c) Les crises vésiculaires.

Dans certains cas, l'existence de crises de coliques hépatiques peut orienter le diagnostic vers une cholécystite lithiasique banale.

La constatation d'une splénomégalie, ou d'une anémie associée et éventuellement le jeune âge du malade doivent faire systématiquement rechercher un processus hémolytique.

2° Dans les formes subaiguës.

Dans les formes subaiguës, c'est devant la constatation d'une anémie, d'un subictère, d'une splénomégalie qu'on est amené à faire le diagnostic. Le plus souvent l'association des trois symp-

tômes rend le diagnostic aisé, mais parfois le caractère évident d'un seul d'entre eux ouvre le champ de la discussion, et c'est alors devant une anémie, un ictère ou une splénomégalie qu'il faudra rechercher des signes associés plus discrets qui permettront de conclure à l'existence d'un processus hémolytique.

a) **Devant une anémie.**

— Le diagnostic ne se pose guère avec les **anémies hypochromes** car les anémies hémolytiques revêtent rarement cette forme et ne présentent jamais de microcytose vraie, mais tout au plus une pseudo-microcytose au prorata de la sphérocytose.

— Il se pose par contre souvent avec les **anémies normo- ou hyperchromes**.

Dans certains cas, en effet, un certain degré d'hyperchromie liée à la macrocytose, un aspect étalé de la courbe de Price-Jones, un aspect pseudo-mégaloblastique des érythroblastes médullaires, peuvent poser le diagnostic avec la **maladie de Biermer et les anémies para-biermériennes**. Ce diagnostic n'est pas toujours facile d'autant plus que la maladie de Biermer comporte toujours une note hémolytique plus ou moins accentuée, mais qui apparaît comme un facteur accessoire et qui régresse avec l'hépatothérapie et la vitamine B12.

— Un autre diagnostic important est représenté par les **anémies macrocytaires des cirrhoses** qui le plus souvent sont hyperchromes et présentent une moelle hyperplasique avec réaction myéloïde jeune. Ce diagnostic peut être rendu d'autant plus difficile cliniquement que certaines cirrhoses s'accompagnent d'une splénomégalie, qu'il s'agisse d'une cirrhose éthylique avec splénomégalie secondaire ou d'un syndrome bantien avec atteinte hépatique seconde. Si l'on ajoute que certaines cirrhoses s'accompagnent d'un processus hémolytique, et que certaines A. H. peuvent secondairement se compliquer de cirrhose, on comprendra l'intérêt dans ces cas d'un dosage chimique précis de l'urobilinogène fécal, et du calcul de l'index hémolytique qui parfois seuls pourront donner la clef du problème.

— A côté de ces anémies par dyshématopoïèse le diagnostic peut se poser avec les anémies par anhématopoïèse, c'est-à-dire les **anémies aplastiques et malignes intermédiaires**. Dans l'A. H. habituelle avec signes importants de régénérescence sanguine, le

diagnostic ne se pose pas, mais il peut être discuté dans les formes s'accompagnant de **pancytopénie**. L'existence d'une moelle désertique avec fond réticulaire et lymphomonocytaire est évidemment en faveur d'une anémie aplastique, mais dans les cas où la moelle est moyennement riche le diagnostic entre A. H. et anémie maligne intermédiaire est très difficile ; cliniquement l'existence d'une splénomégalie est évidemment en faveur d'un processus hémolytique « hypersplénique » mais ceci n'est pas absolu. On sait par ailleurs que, comme l'a montré Ferrata, il existe pratiquement toujours dans ces anémies hypoplastiques une « hyperhémolyse relative » avec augmentation de l'index hémolytique.

C'est cependant en définitive l'importance de l'augmentation de l'index hémolytique et l'existence d'une splénomégalie notable qui feront dans ces cas conclure à une A. H. « hypersplénique » et pousseront à la splénectomie en espérant ainsi une rétrocession de l'hémolyse en même temps qu'une libération de l'hématopoïèse médullaire. De toute façon, ce diagnostic n'a peut-être pas l'importance cruciale que l'on pourrait penser, certaines anémies aplastiques sans hyperhémolyse pouvant dans certains cas être très améliorées par la splénectomie (Croizat, Revol, Berger et coll.).

b) **Devant un ictère.**

L'ictère des A. H. est le plus souvent discret et son caractère acholurique permet de le différencier sans conteste des ictères par hépatite et par obstruction des voies biliaires qui s'accompagnent d'une décoloration des matières, de sels et de pigments biliaires dans les urines et d'une bilirubinémie directe.

Dans certains cas cependant l'ictère des A. H. revêt l'aspect de l'**ictère mixte** de Chabrol et prend alors le type de l'ictère par obstruction. Le diagnostic dans ces cas repose alors avant tout sur la cytologie qui devant l'existence d'une anémie avec importante régénération doit faire conclure à un ictère hémolytique.

Un autre diagnostic peut être représenté par certains états constitutionnels s'accompagnant d'une hyperbilirubinémie indirecte et réalisant un véritable ictère acholurique chronique, ces états qui correspondent à la « **cholémie familiale de Gilbert** », à l'hyperbilirubinémie constitutionnelle, à « l'ictère familial non

hémolytique » de Heilmeyer, se caractérisent par leur bénignité et seraient pour certains auteurs (Cade et Chalier) des équivalents mineurs de la maladie de Chauffard.

c) **Devant une splénomégalie.**

Le diagnostic ne se pose pratiquement jamais devant une splénomégalie isolée, car lorsqu'il existe une splénomégalie nette dans une A. H. acquise, elle est toujours accompagnée d'une anémie marquée. C'est alors le diagnostic d'une « anémie splénique » qui se pose avec ses multiples étiologies possibles (Banti, myélomes, Kala-Azar, etc...), problème souvent un peu théorique car la découverte de ces étiologies n'exclut pas pour autant le diagnostic d'A. H. Une mention spéciale est à faire cependant à l'érythromyélome dont l'érythroblastose peut en imposer pour la réaction de régénération d'une A. H.

3° **Le diagnostic avec les A. H. constitutionnelles.**

Le diagnostic avec les anémies constitutionnelles telles que la **thalassémie** et les **anémies elliptocytaires** et **drépanocytaires** ne se pose guère en raison des caractères cytologiques particuliers de ces anémies (à condition qu'ils soient recherchés avec le plus grand soin). Elles sont par ailleurs de constatation rare en France.

Par contre, il peut être très difficile dans certains cas avec les **A. H. congénitales du type Minkowski-Chauffard**.

— Classiquement, les A. H. congénitales se distinguent par leur caractère familial, leur manifestation souvent précoce, l'existence dans certains cas de dystrophies osseuses (crâne en tour, plus rarement crâne en « brosse »), l'existence d'une microsphérocytose constante avec fragilité globulaire, l'absence d'anticorps enfin.

— Cependant, elles peuvent dans certains cas avoir une révélation tardive, la tare hémolytique peut avoir été suffisamment discrète pour ne pas s'être révélée chez les autres membres de la famille et le tableau clinique de l'affection, peut même s'enrichir de signes inhabituels tels que l'hémoglobinurie, tandis que les signes osseux sont bien contingents.

— Si l'on ajoute que les examens ne permettent pas toujours de mettre en évidence l'existence d'anticorps au cours des A. H. acquises, on comprendra que dans certains cas d'A. H. idiopathiques le diagnostic soit particulièrement délicat (obs. 3, 14 et 15).

— Un examen complet des membres les plus proches de la famille peut alors apporter des renseignements qui sont de grande valeur s'ils permettent de révéler une tare globulaire.

— L'âge du malade est également un argument dans ce sens qu'il semble délicat d'admettre la révélation tardive d'une affection congénitale après 35 ans.

— Enfin, un dernier signe différentiel est apporté par la sensibilité au traitement ; on sait, en effet, que la cortisone et l'A.C.T.H. sont sans effet sur l'A. H. congénitale.

Il semble donc dans ces cas qu'il y ait intérêt toutes les fois où un doute persiste à toujours entreprendre un traitement de Cortisone ou d'A.C.T.H. avant de pratiquer la splénectomie.

Diagnostic étiologique.

La recherche de l'étiologie représente une phase particulièrement importante du diagnostic des syndromes hémolytiques. Nous ne reviendrons cependant pas sur ce point, ayant décrit au chapitre précédent les différentes étiologies possibles, qu'il convient toujours de rechercher avec le plus grand soin.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

I. — LES BASES ÉTIO-PATHOGÉNIQUES DU TRAITEMENT

Nous avons vu antérieurement que l'hémolyse pouvait être déterminée par des causes variables que l'on peut théoriquement schématiser de la façon suivante (Planche IV) :

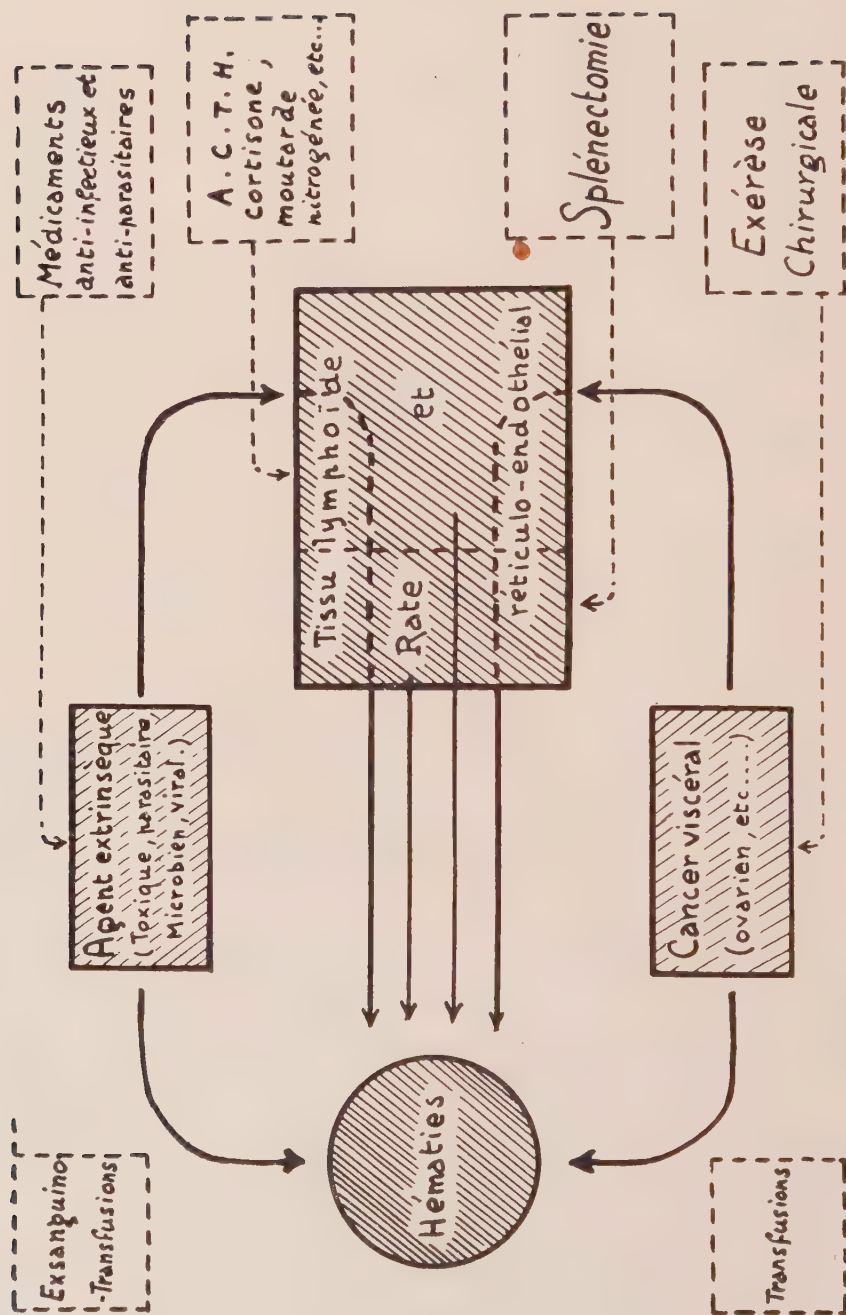
— a) **Agression extrinsèque caractérisée** (toxique, parasitaire, microbienne, virale...).

L'agent causal peut alors intervenir en lésant directement le G. R. ou en agissant par l'intermédiaire du tissu lymphoïde, et du S.R.E. producteur d'anticorps et agent de phagocytose.

— b) **Maladie du S.R.E. ou du tissu lymphoïde** (lymphosarcome, Hodgkin, leucémie lymphoïde, etc...).

— L'hémolyse peut alors être fonction d'une **réponse d'ensemble du S.R.E.** pouvant entraîner la production d'anticorps hémolytiques ou l'exacerbation de la fonction phagocytaire.

— Plus exceptionnellement elle peut dépendre d'une **hyperactivité splénique exclusive**, lorsque le processus est localisé à la rate (sarcome primitif de la rate, maladie de Banti, etc...). Cette hyperactivité splénique peut parfois retentir sur l'hématopoïèse en la déprimant (hypersplénisme).



Bases étiopathogéniques du traitement (schéma)

— c) Certaines **tumeurs malignes des viscères**, telles que cancer de l'estomac, tumeurs ovariennes, etc., peuvent enfin, entraîner dans certains cas une réaction hémolytique par un processus immunologique, et peut-être également parfois par une action directe des substances qu'elles sécrètent.

Dans cette classification qui n'a que la valeur d'un schéma, l'anémie hémolytique acquise « idiopathique », se situerait dans la première catégorie, si on la considère comme une maladie d'auto-agression déclanchée par un agent extrinsèque dont on ignore la nature exacte.

Il résulte de ces notions que **trois points d'impact** sont offerts à une thérapeutique étio-pathogénique :

a) l'agent extrinsèque, microbien, parasitaire, ou viral, lorsqu'il peut être individualisé ;

b) la tumeur viscérale, éventuellement responsable de l'hémolyse ;

c) le S.R.E. et le tissu lymphoïde, dont l'atteinte primitive ou la réaction secondaire, déterminent la production d'anticorps.

— Parfois, la thérapeutique aura la valeur d'un véritable **traitement étiologique**, et cherchera à s'attaquer à la **cause première** de l'hémolyse :

— **traitement antibiotique** (pénicilline et auréomycine dans l'E. I., streptomycine dans la tuberculose, etc...) ;

— **exérèse chirurgicale** d'un kyste ovarien ;

— **splénectomie** (pour une tumeur isolée de la rate, maligne ou bénigne, une maladie de Banti, etc...).

Malheureusement, les cas où une anémie hémolytique peut être guérie radicalement en s'attaquant de façon chirurgicale ou médicamenteuse à sa cause déterminante, demeurent très rares en dehors des affections isolées de la rate.

— Plus souvent, la thérapeutique aura la signification d'un **traitement pathogénique** et cherchera à s'attaquer aux **effets secondaires** d'une agression extrinsèque, ou d'un processus néoplasique, en essayant de diminuer l'activité du tissu lymphoïde et réticulo-endothélial, producteur d'anticorps et agent de phagocytose.

Jusqu'à ces dernières années, cette thérapeutique n'avait pu être mise en pratique ; les essais de blocage du S.R.E. s'étaient

montrés bien décevants, et les résultats des moutardes nitrogénées n'étaient guère convaincants.

L'avènement de l'**A.C.T.H.** et de la **Cortisone** en thérapeutique rendirent possible ce traitement, dont la valeur se confirma bientôt.

La **splénectomie**, dans ce domaine, ne représente qu'une mesure partielle, mais parfois suffisante, permettant par l'exérèse d'une quantité notable de tissu lymphoïde et réticulo-endothélial de supprimer une source importante d'anticorps, et le principal agent de destruction des érythrocytes fragilisés.

— Une place importante dans l'arsenal thérapeutique reste à faire aux **transfusions sanguines**, dont le rôle est avant tout **substitutif** et **palliatif**, mais qui semblent parfois avoir une action anti-hémolytique, et peuvent permettre par la pratique de l'exsanguino-transfusion l'élimination d'une quantité importante d'anticorps ou de substances toxiques.

Après avoir envisagé d'une façon schématique l'esprit de ces différentes méthodes thérapeutiques, nous analyserons successivement les résultats de chacune d'elles, en insistant particulièrement sur les transfusions, la splénectomie, l'A.C.T.H. et la Cortisone ; puis dans une vue synthétique nous envisagerons la marche générale à suivre dans le traitement d'une anémie hémolytique acquise.

II. — LES DIFFÉRENTS MOYENS THÉRAPEUTIQUES ET LEURS RÉSULTATS

A. — LES TRANSFUSIONS DE SANG.

Les transfusions sanguines ont longtemps représenté avec la splénectomie, la seule thérapeutique possible dans les anémies hémolytiques. A la méthode classique de la transfusion, puis de la perfusion de sang conservé complet, sont venues s'ajouter des techniques plus récentes telles que les perfusions de globules lavés et les exsanguino-transfusions.

1° Les transfusions de sang complet.

De nombreux travaux témoignent de leurs heureux effets.

Dameshek et Schwarz faisant une revue d'ensemble de 106 cas d'anémie hémolytique idiopathique publiés dans la littérature de 1907 à 1940, relèvent un total de 45 cas guéris par les transfusions seules.

Carter et coll. (1949) notent 24 guérisons sur 67 cas, et Millichap (1952), sur un total de 94 observations publiées dans la littérature de 1940 à 1950 constate 18 guérisons par ce seul moyen.

Il faut noter que ces observations concernent aussi bien des enfants que des adultes, et nous verrons plus loin l'importance de ce fait en ce qui concerne les résultats.

Les résultats des transfusions de sang complet dans l'anémie hémolytique sont très variables, comme le montrent nos observations dans lesquelles **21 malades ont été traités par ce moyen.**

— **4 malades** (obs. 3, 18, 27 et 28) **ont remarquablement réagi aux transfusions et ont guéri sans autre thérapeutique.** Tous présentaient une anémie hémolytique aiguë, qui dans deux cas était secondaire à un processus toxique (27 et 28), dans un autre cas (18) était d'origine parasitaire (fièvre bilieuse hémoglobulinurique), et qui dans le dernier cas (obs. 3) s'accompagnait d'anticorps froids.

Ces excellents résultats s'observent couramment chez l'enfant lors des crises hémolytiques aiguës qui constituent la « maladie de Lederer-Brill », qui semble bien en réalité être un syndrome pouvant ressortir à des processus étiologiques variés (toxiques, infectieux) ; la guérison par les transfusions seules est moins fréquente chez l'adulte, où les processus hémolytiques aigus transitoires en rapport avec une intoxication, une infection ou la présence d'anticorps froids, constituent cependant une bonne indication (Dausset).

— **8 malades** (obs. 4, 5, 7, 19, 21, 22, 24, 25) **ont été seulement améliorés par les transfusions.** Il s'agissait dans 3 cas d'anémie hémolytique idiopathique avec auto-anticorps chauds et dans 5 cas d'anémie hémolytique symptomatique. Chez ces 8 malades les transfusions permirent de maintenir la numération globulaire à un taux suffisant et particulièrement d'atténuer les méfaits des poussées aiguës de déglobulisation, mais en aucun cas elles ne mirent fin au processus hémolytique.

— **4 malades** (obs. 2, 6, 8, 26) **ne retirèrent aucun bénéfice des transfusions**). Deux d'entre eux (2, 8), tout en les supportant bien, ne présentèrent aucune régression de leur anémie.

Les deux autres (6, 26) non seulement ne furent pas améliorés, mais présentèrent des réactions post-transfusionnelles avec hémoglobinurie indépendamment de toute incompatibilité de groupe.

— Quant aux autres malades (obs. 10, 11, 13, 15), s'ils bénéficièrent des transfusions, il est difficile de dire dans quelle mesure, car celles-ci furent pratiquées à titre complémentaire d'autres thérapeutiques (splénectomie, cortisone ou A.C.T.H.).

— Ainsi, le bilan d'ensemble des résultats des transfusions de sang total, s'avère-t-il assez encourageant au premier abord, et sur notre groupe de 16 malades traités par les seules transfusions, on voit que 1/4 ont guéri et la moitié ont été améliorés, tandis que 1/4 n'en ont retiré aucun bénéfice ou les ont mal tolérées.

— **Les transfusions ne sont, en effet, pas toujours bien tolérées et aggravent dans certains cas l'hémolyse** ; il en fut ainsi dans notre observation 26, dont l'anémie s'aggrava malgré 10 perfusions de 500 cc. de sang total en 15 jours, et dans l'observation 6 où l'anémie s'accompagnait d'anticorps chauds incomplets et où les transfusions furent ultérieurement bien supportées grâce à l'A.C.T.H. Sharpe et Davis (1938) font des constatations semblables dans 2 cas; et Grégoire (1936) discute l'intérêt des transfusions pré-opératoires: à l'occasion de 2 cas personnels d'aggravation, de 2 autres cas de Dawson of Penn et 3 cas de Chabrol, Cachin et Siguier. Zollinger (1952) en arrive à ne plus pratiquer de transfusions pré-opératoires, pour éviter les réactions hémolytiques éventuelles, il conseille cependant les transfusions en cours d'intervention (de suite après ligature de l'artère splénique) dont la tolérance serait bien meilleure dans l'ensemble des cas.

Dans la maladie de Marchiafava-Micheli, enfin, les transfusions de sang total sont contrindiquées et aggravent l'hémoglobinurie comme l'ont montré Dacie et Fisch (1943), Schubothé et Mathes (1951). Dans cette affection, les auteurs pensent que c'est l'apport de plasma (contenant du complément et de l'Ac. globuline) qui est responsable de l'exagération de l'hémolyse.

2° Les transfusions de globules rouges lavés et de globules rouges purs.

Ces différentes constatations ont conduit à l'utilisation de globules rouges lavés (Dacie, 1948) qui s'avérèrent beaucoup mieux tolérés dans le traitement de l'hémoglobinurie nocturne paroxystique (Bousser 1950, Schubothé et Matthes 1951, Dausset 1952). Cette technique est également d'un grand intérêt dans les autres anémies hémolytiques lorsque les transfusions de sang complet sont mal supportées ; elle permet, de plus, lorsque celles-ci doivent être fréquemment répétées, d'injecter la plus grande quantité de globules possible sous le plus petit volume, et d'éviter ainsi d'augmenter la masse sanguine.

Notre malade de l'observation 26, qui avait très mal supporté les transfusions de sang complet, fut très amélioré par les globules lavés, et même par les transfusions de globules non lavés (G. R. purs).

— Le malade de l'observation 6 répara rapidement son anémie grâce aux perfusions de globules.

— La malade de l'observation 9, par contre, présentait des réactions post-transfusionnelles, après perfusions isothermes de globules lavés pratiquées à titre pré-opératoire. Cette malade présentait une anémie hémolytique avec anticorps chauds, et il est reconnu par l'ensemble des auteurs que c'est particulièrement dans ces cas qu'on observe une mauvaise tolérance aux transfusions. C'est pourquoi Denys et Vandenbroucke proposent d'améliorer la technique en ne perfusant, parmi les globules du même groupe, que ceux qui présentent peu d'affinités pour fixer les anticorps du malade. (Il suffit, pour réaliser ce choix, de pratiquer un test de Coombs indirect sur une série de G. R. isogroupes.)

D'une manière générale, si l'on excepte la maladie de Marchiafava où les transfusions de G. R. lavés semblent préférables, nous pensons que dans l'ensemble des cas on peut employer les G. R. purs obtenus par centrifugation dont la tolérance est généralement très bonne et de toutes façons bien supérieure à celle du sang total.

3° Les exsanguino-transfusions.

Dans certains cas, à l'anémie grave qui succède à une crise hémolytique aiguë se surajoute la menace d'un blocage rénal qui

peut dans les cas extrêmes conduire à la mort dans un tableau d'anurie.

C'est alors que l'exsanguino-transfusion prend toute sa valeur en soustrayant d'une part une quantité importante de plasma surchargé d'hémoglobine (dont la précipitation au niveau du rein est un facteur d'anurie) et en restituant d'autre part à l'organisme un contingent appréciable de globules sains.

Cette méthode trouve son indication majeure dans les accidents de transfusion par incompatibilité de groupe (Kühns et Bauerlein), mais elle est également d'un grand intérêt dans toutes les poussées hémolytiques aiguës qui peuvent se compliquer d'anurie: septicémie à *perfringens* (Dausset), fièvre bilieuse hémoglobininurique (Binet et coll.), crises hémolytiques aiguës d'origine toxique (chlorate de soude, hydrogène arsénié, etc...) d'autant plus que l'agent toxique peut léser le rein, certaines poussées hémolytiques graves au cours de favisme, enfin.

L'exsanguino-transfusion n'est cependant pas toujours indispensable dans ces cas et nous ne l'avons pas pratiquée chez les malades des observations 27 et 28 (A. H. toxiques) et des observations 17 et 18 (fièvre bilieuse hémoglobininurique). Seul, en effet, le malade de l'observation 18 présenta une réaction azotémique transitoire, tandis que les autres malades ne nous inquiétaient à aucun moment du point de vue rénal.

— En dehors des poussées hémolytiques aiguës, cette technique a été proposée par certains auteurs dans les A. H. avec auto-anticorps dans l'idée, soit de les éliminer, soit de diluer suffisamment l'antigène pour empêcher leur production (Piney). Mais les exsanguino-transfusions pratiquées dans cet esprit par Cattani, Frumusan, Dausset et Trélat, et par Piney ne leur ont apporté que des résultats transitoires. Dreyfus, Dausset et Vidal, de leur côté, n'ont obtenu aucun résultat favorable par cette méthode dont la mise en œuvre fut suivie chez deux malades de réactions hémorragiques mortelles.

4° Avantages et inconvénients des transfusions.

Quelle que soit la technique employée, les transfusions présentent des avantages et des inconvénients.

a) Avantages :

Elles s'avèrent, comme nous l'avons vu, bénéfiques dans un

grand nombre de cas. Cet heureux effet peut dépendre de deux facteurs :

— Le premier est représenté par l'**apport d'un contingent** important de globules sains dont l'avenir sera fonction de la tolérance du malade aux transfusions.

— Le second, plus hypothétique, consiste en un éventuel **rôle antihémolytique**. Il est, en effet, frappant de constater dans certains cas, et en particulier au cours des anémies aiguës type Lederer-Brill de l'enfant, qu'après une simple transfusion de 500 cc. le processus hémolytique s'arrête tandis que l'anémie se répare rapidement. Il en fut ainsi notamment dans nos observations 27 et 28.

La transfusion jouerait ce rôle pour certains auteurs en neutralisant les anticorps, ou en apportant un facteur antihémolytique contenu dans le plasma normal (Josephs, 1938).

Ce rôle antihémolytique demeure cependant hypothétique car les processus hémolytiques aigus de l'enfant apparaissent généralement spontanément curables lorsque l'état globulaire lui permet d'en faire les frais, et l'on peut alors se demander si dans ces cas les transfusions ne jouent pas uniquement un rôle anti-anémique.

b) Inconvénients :

Statistiquement, les avantages des transfusions l'emportent sur leurs inconvénients dans le traitement de l'anémie hémolytique; il est néanmoins important de bien connaître ces derniers pour éviter de poursuivre plus longtemps une thérapeutique dont le malade, dans certains cas, ne retire qu'un bénéfice médiocre ou nul.

Chez certains malades, en effet, les transfusions peuvent être inefficaces, ou nuisibles :

Transfusions inefficaces.

Ce fut le cas chez deux de nos patients (obs. 2 et 8) qui n'en retirèrent aucun bénéfice.

Transfusions nuisibles.

Les effets nuisibles peuvent être immédiats ou lointains.

— Dans l'**immédiat**, les transfusions peuvent être suivies exceptionnellement de **réactions transfusionnelles graves** (Dameshek),

sans hyperhémolyse, semblant témoigner d'une sensibilisation de certains malades vis-à-vis du plasma normal. Plus souvent les transfusions de sang total **exagèrent l'hémolyse** (obs. 6 et 26).

— A **lointaine échéance**, des perfusions longtemps répétées peuvent être à l'origine d'une **hémochromatose post-transfusionnelle**. Cette complication décrite pour la première fois par Karlen (1937) et dont Gonin, Favre-Gilly, Feroldi et Tolot ont apporté la première observation française en 1951, se voit particulièrement au cours des anémies aplastiques polytransfusées (Bousser et Pean) ; elle peut cependant se voir au cours des anémies hémolytiques secondaires (Revol, Favre-Gilly et Lejeune).

Nous avons, pour notre part, observé quatre fois cette complication chez nos malades. Elle fut vérifiée par ponction-biopsie hépatique chez des malades qui avaient reçu de 20 à 47 litres de sang et dont le processus hémolytique était secondaire à une anémie aplastique dans un cas, à une cirrhose hépatique dans un autre cas, et à une lymphose dans deux cas.

Dans aucun de ces cas, l'hémochromatose ne constitua en elle-même une complication très grave, il s'agissait, en effet, de malades présentant à la fois une affection primitive sévère et une anémie secondaire importante et qui devaient leur survie prolongée aux transfusions.

On conçoit cependant qu'une telle complication dont l'évolution est, en général, fatale dans un délai de un à trois ans, représenterait un lourd handicap au cours d'une anémie hémolytique idiopathique. Ceci doit conduire à ne pratiquer les transfusions qu'à bon escient, **en évitant d'y adjoindre une thérapeutique martiale** parfaitement inutile en l'occurrence.

5° Conduite générale du traitement par les transfusions.

De ces quelques réflexions doit se dégager une ligne de conduite générale concernant les transfusions dans l'anémie hémolytique acquise.

a) Ne pas hésiter à en faire chaque fois que l'état globulaire du malade doit être relevé ;

b) Préférer les globules purs (ou les globules rouges lavés) au sang complet surtout si celui-ci est mal supporté ou que des transfusions nombreuses sont nécessaires (si possible, en cas d'anémie hémolytique avec auto-anticorps, tester auparavant les

G. R. à transfuser pour choisir ceux qui ont le moins d'affinité pour les anticorps du malade) ;

c) En cas d'anémie hémolytique aiguë avec danger d'anurie, faire appel à l'exsanguino-transfusion ;

d) Ne pas se borner aux transfusions palliatives lorsque le traitement chirurgical, ou tout au moins hormonal, n'a pas été tenté (il sera temps de reprendre ce traitement à titre complémentaire lorsque la splénectomie ou l'hormonothérapie ne se seront pas montrées totalement efficaces) ;

e) Enfin, en cas d'anémie hémolytique symptomatique, si le malade doit être, sa vie durant, soumis à des transfusions palliatives, ne répéter celles-ci qu'à bon escient et éviter toute thérapeutique martiale.

B. — LA SPLÉNECTOMIE.

La splénectomie au cours d'un syndrome hémolytique fut réalisée pour la première fois en 1865 par Spencer Wells, mais c'est en 1903 seulement que l'intervention fut pratiquée de façon systématique dans l'ictère hémolytique par Banti.

1° Résultats globaux de la splénectomie dans les A. H.

Les travaux ultérieurs s'efforcèrent alors de démontrer les heureux effets de la splénectomie dans l'ictère hémolytique et la relative bénignité de l'intervention.

Gilbert, Chabrol et Bénard publient, en 1914, la première observation française (splénectomisée par Hartmann) et rassemblent dans la littérature 48 cas avec 3 morts.

Les frères Mayo, en 1914, rapportent 44 cas.

Lecène et Deniker, en 1924, groupent 108 cas de splénectomie pour A. H. avec 4 morts.

Au Congrès de Rome, en 1926, l'opinion est bien établie que l'ictère hémolytique (tout au moins dans sa forme congénitale) représente l'indication principale de la splénectomie. Patel réunit à cette occasion 116 cas avec 4 morts (3 %) et Henschen 129 cas avec le même pourcentage de mortalité.

Pemberton, en 1931, publie la statistique de la Mayo Clinic de Rochester portant sur 118 cas d'A. H. congénitale avec 4 décès post-opératoires, il insiste sur le facteur péjoratif que représentent les lésions secondaires du foie (5,6 % de mortalité dans ce cas contre 1,6 % chez les autres malades).

Santy et Grégoire, en 1932, au Congrès de Paris, réunissent indépendamment de la statistique précédente 104 cas de splénectomie publiés depuis 1926, avec 5 morts. Sur les 99 malades ayant survécu à l'intervention, ils notent 2 échecs, 4 résultats incomplets et un décès ultérieur ; il reste donc 92 bons résultats malgré la persistance dans certains cas de stigmates hématologiques.

A considérer ces différentes statistiques établies à une période où la chirurgie ne bénéficiait pas encore des nombreux perfectionnements modernes, on a l'impression que la splénectomie est d'une efficacité presque constante dans le traitement de l'A. H.

Malheureusement, ces séries de malades semblent constituées presque uniquement d'A. H. congénitales (100 % dans la statistique de Pemberton), ce qui explique fort bien les heureux résultats de l'intervention.

Nous avons tenu cependant à rappeler ces résultats pour les comparer avec ceux de statistiques plus récentes comportant uniquement des cas d'A. H. acquises.

2° Résultats de la splénectomie dans l'A. H. acquise idiopathique.

Dès que la splénectomie s'adresse aux A. H. acquises, qui seules nous intéressent dans cette étude, les résultats (tout au moins les résultats fonctionnels) sont beaucoup moins brillants.

Carter et coll. (1949) notent 25 guérisons sur 33 A. H. acquises traitées par splénectomie et transfusions, Scott (1949) insiste sur les résultats imprévisibles de l'intervention qu'il faut cependant tenter si la rémission ne survient pas après transfusions.

Millichap (1950) note 28 guérisons sur 40 cas.

Les statistiques ultérieures sont plus intéressantes car par suite de la mise au point des techniques immunologiques, elles tiennent compte de l'existence ou non d'anticorps.

Dameshek, en 1951, sur une statistique de 34 splénectomies pour A. H. idiopathique (avec et sans anticorps, y compris les

types hyperspléniques) compte 17 guérisons complètes (50 %).

Dreyfus, Dausset et Vidal, la même année, n'obtiennent que deux bons résultats sur 5 splénectomies pour A. H. avec auto-anticorps.

Sacks, Workmann et Jahn (1952), dans une revue de 147 cas d'A. H. avec auto-anticorps chauds, notent seulement 53 à 55 % de rémissions (que ces malades aient eu ou non une splénectomie).

Ainsi, **les différentes statistiques s'accordent-elles pour ne pas reconnaître à la splénectomie un pourcentage de guérisons supérieur à 50 % dans les A. H. idiopathiques acquises.**

Ces guérisons sont d'ailleurs de qualités diverses.

— Dans certains cas, la splénectomie amène une **guérison complète et définitive**. Dameshek insiste sur le fait que la guérison sans rechute est la règle dans ce qu'il appelle l'« anémie hémolytique hypersplénique » et qui se caractérise par l'association d'une splénomégalie, d'une pancytopenie et d'une anémie hémolytique. Mais la guérison peut également se voir au cours des autres formes d'A. H. idiopathique.

Pour notre part, nous n'avons observé de guérison complète que dans 1 cas sur 7 (obs. 15) à propos duquel nous avons fait antérieurement quelques réserves concernant sa nature acquise, et pour lequel on peut en tout cas se demander s'il ne s'agissait pas d'un processus aigu transitoire.

— Plus souvent, la splénectomie n'apporte qu'une **amélioration partielle**, avec diminution de l'hémolyse, restauration globale plus ou moins marquée, et diminution du taux des anticorps.

La persistance d'anticorps représente dans ces cas (Dameshek) un facteur de mauvais pronostic faisant redouter des récidives qui peuvent survenir jusqu'à cinq ans après la splénectomie. (L'A.C.T.H. et la Cortisone ont cependant modifié ce pronostic.)

Sur 7 cas d'A. H. idiopathique (dont 3 avec auto-anticorps), la splénectomie nous a apporté quatre fois un résultat partiel (obs. 7, 9, 10, 13).

— Le malade de l'observation 7 fut amélioré transitoirement puisqu'à la suite d'une seule transfusion de 1.000 cc. de sang, il se maintint à 3.700.000 G. R. pendant quinze jours, mais il gardait un taux élevé d'anticorps et à l'occasion d'une phlébite il présenta une rechute.

— La malade de l'observation 9 fut améliorée légèrement dans ce sens qu'elle supporta mieux les transfusions, qui cependant demeuraient nécessaires, le taux des anticorps restait élevé, et un traitement hormonal complémentaire s'avéra indispensable.

— La malade de l'observation 10 fut également améliorée et malgré la persistance d'anticorps chauds et de signes d'hémolyse, recouvra rapidement un taux globulaire normal avec trois transfusions de 500 cc.

— Quant à la malade de l'observation 13, il s'agissait d'une maladie de Marchiafava-Micheli qui fut améliorée par la splénectomie. Dans les suites immédiates de l'intervention, elle présenta une poussée hémolytique marquée avec hémoglobinurie pendant trois jours, mais par la suite son anémie se stabilisa entre 3 et 4.000.000, avec l'aide de quelques transfusions espacées. Cette observation est intéressante car elle est en contradiction avec l'opinion classique que la splénectomie est inutile et dangereuse dans la maladie de Marchiafava, et est à rapprocher d'une observation similaire d'Anderson qui constata une régression partielle des crises hémoglobinuriques par la splénectomie.

— Dans un cas (obs. 12) la splénectomie ne semble pas avoir amélioré la malade.

— Dans un cas enfin (obs. 11) nous avons enregistré un **décès post-opératoire**, vraisemblablement par embolie pulmonaire (la vérification anatomique n'a pu être pratiquée). Il est à signaler que cette malade présentait un mauvais état veineux des membres inférieurs et qu'à l'intervention sa rate était truffée d'infarctus.

3° Résultats de la splénectomie dans les A. H. symptomatiques.

Le problème de la splénectomie se pose différemment dans les anémies hémolytiques symptomatiques, où il convient de tenir compte dans les indications de la gravité et du pronostic de l'affection primitive. Nous distinguerons donc dans cette étude les A. H. symptomatiques d'une affection bénigne, et celles symptomatiques d'une affection maligne.

a) A. H. secondaires à une affection bénigne.

La splénectomie semble logique dans les maladies infectieuses ou parasitaires laissant une splénomégalie chronique hémolyti-

que, de même que dans les tumeurs bénignes de la rate. La notion d'une inhibition médullaire avec pancytopenie (hypersplénisme) semble un argument de plus dans ces cas.

Dans leur rapport au Congrès de Paris, en 1932, Grégoire et Santy considèrent les formes hémolytiques de la **maladie de Banti** comme une bonne indication de splénectomie.

A côté de ces indications classiques la splénectomie a pu être pratiquée avec profit dans certains syndromes hémolytiques avec splénomégalie importante au cours de la **maladie de Gaucher** (Mandelbaum, Berger et Lederer, 1942), du **Kala-Azar** (Burchenal, Bowers et Haedicke, 1947), du **paludisme chronique** (Lebon ; Manai).

Elle peut également être pratiquée dans la **tuberculose splénique** (Engelbreth-Holm 1938, Giraud et coll. 1950, Hemmeler 1950, notre obs. 16). Il y a certainement intérêt dans ces cas à pratiquer comme le conseille Giraud un traitement de streptomycine dès la découverte de la nature tuberculeuse de la splénomégalie. Un traitement précoce aurait vraisemblablement dans notre observation 16 évité la généralisation tuberculeuse post-opératoire et la poussée hémolytique qui l'accompagna.

— Dans certaines tumeurs bénignes de la rate, avec hémolyse, la splénectomie peut également être indiquée. Le malade de l'observation 20 qui présentait une énorme splénomégalie (5 kgs) (réticulose bénigne) avec pancytopenie et réaction hémolytique (hypersplénisme secondaire) fut amélioré par l'intervention. Le chiffre des G. R. et des leucocytes s'améliora, mais le malade décéda au quinzième jour de l'intervention d'une occlusion du grêle.

— Elle a enfin été proposée dans les anémies aplastiques avec hémolyse (Ferrata) dans l'esprit de supprimer une destruction de G. R. trop importante par rapport à l'érythropoïèse (hyperhémolyse relative) ; la splénectomie fut pratiquée dans ce but et avec l'espoir d'une éventuelle libération de l'hématopoïèse chez notre malade de l'observation 26, mais elle se solda par un échec).

b) **A. H. secondaires à une affection maligne.**

Le problème de la splénectomie est encore bien plus délicat dans les hémopathies malignes. Si l'intervention doit être formellement rejetée lorsqu'on se trouve en présence d'une réaction hémolytique discrète au cours d'une hémopathie déjà fortement

évoluée, il n'en est pas de même lorsque l'A. H. domine la scène clinique.

C'est surtout dans la **leucémie lymphoïde** que la splénectomie a été tentée (Marchal, Dany et Grupper 1934, Singer et Dameshek 1941, Feldmann et Yarvis 1944, Walderström 1950, Ragnar Berlin 1951).

Hagen et Watson rapportent 6 cas de leucémie lymphoïde où le problème hémolytique se posait au premier plan nécessitant des transfusions au rythme de 500 à 2.500 cc. par semaine. Chez trois de ces malades où l'hémolyse était particulièrement marquée, les transfusions purent être supprimées pendant une période allant de 5 mois à 3 ans 1/2 après splénectomie, chez un autre elles purent être considérablement restreintes. Chez ces quatre malades, les besoins transfusionnels étaient ainsi réduits de 79 % après splénectomie, tandis que dans deux autres cas on notait seulement une amélioration légère. Ces résultats sont évidemment encourageants, mais les indications de splénectomie au cours des A. H. secondaires à une leucémie lymphoïde doivent respecter certaines conditions (Ferrata et Fieschi, 1939) :

1) Ne traiter que des cas précoces. Ne pas ajourner l'opération lorsqu'elle est décidée. Faire précéder l'intervention d'un traitement radiothérapique.

2) Etablir fermement la nature hémolytique de l'anémie.

3) Se trouver en présence d'une moelle osseuse érythroblastique sans infiltration leucémique par des cellules jeunes.

4) Constater l'existence d'une splénomégalie considérable.

L'association d'une diathèse hémorragique avec thrombocytopénie ne serait pas une contrindication dans ces conditions.

— L'existence d'une moelle pauvre bourrée de lymphocytes faisait rejeter formellement l'indication opératoire chez nos malades des observations 24 et 25.

— La splénectomie a également été réalisée avec succès dans l'A. H. secondaire à une **leucémie myéloïde** (Jonsson, Hansen-Pruss, Rundles), à une **maladie de Hodgkin** (Holler et Paschkis 1927, Bensis et Gouttas 1934, Von Braitenberg 1937, Stats, Rosenthal et Wassermann 1947, etc...) dans le **sarcome de la rate** enfin.

Notre observation 19 est un exemple d'A. H. secondaire à une tumeur maligne de la rate (réticulo-sarcome vraisemblable), gué-

rie par la splénectomie). Dans ce dernier cas la splénectomie a également l'intérêt de représenter un traitement radical de l'affection en cause, et ceci doit conduire à la faire pratiquer toutes les fois que le processus malin semble localisé à la rate.

4° Indications de la splénectomie dans l'A. H. acquise.

Ainsi la splénectomie apparaît indiquée :

a) **dans l'A. H. idiopathique** : toutes les fois que le traitement médical par transfusions + A.C.T.H.-Cortisone s'est montré insuffisant, à condition qu'il n'existe pas de contrindication d'ordre général à l'intervention.

b) **dans l'A. H. symptomatique** : lorsque l'affection responsable de l'hémolyse est localisée à la rate, sinon toutes les fois que l'anémie hémolytique est l'élément dominant, qu'elle n'est pas améliorée suffisamment par les thérapeutiques médicales, que la moelle est riche et qu'un inventaire précis de l'état du malade et des conditions de l'intervention permet de penser qu'il ne peut en être que bénéficiaire.

c) enfin, l'association à l'A. H. d'une thrombocytopénie et d'une granulopénie représente un argument de plus en faveur de la splénectomie, si la moelle est riche (**hypersplénisme**).

5° Conditions de l'intervention.

— **Le moment de la splénectomie.** Le moment opportun est représenté par les périodes d'accalmie (Grégoire et Santy, Henschen).

L'usage de la Cortisone et de l'A.C.T.H. joint à l'utilisation des transfusions dont la tolérance se trouve ainsi augmentée permet actuellement d'opérer des malades en bon état général dont le taux globulaire a pu être partiellement restauré.

Lorsque le chiffre globulaire reste bas, les perfusions per-opératoires permettent de réaliser l'intervention dans de meilleures conditions.

— **Incidences d'un traitement préparatoire par A.C.T.H.-Cortisone.**

Le traitement préparatoire d'A.C.T.H.-cortisone, s'il permet d'intervenir sur des malades en excellent état général et en dehors

de toute crise hémolytique aiguë, peut cependant présenter en contre-partie des inconvénients.

Risque de thrombose : la malade de l'observation II qui a présenté un accident post-opératoire aigu de type embolique et dont la rate était bourrée d'infarctus avait reçu un traitement prolongé par la cortisone. Nous ne pensons pas que la cortisone porte toute la responsabilité de cet accident; mais on sait qu'elle favorise les manifestations thrombo-emboliques (Cosgriff, Coste et coll.). Il semble donc prudent chez ces malades qui font assez volontiers des accidents de thrombose, comme le rappellent Dreyfus, Dausset et Vidal, de vérifier avec un soin particulier la crase sanguine dans la période pré- et post-opératoire.

Retard de cicatrisation de la plaie opératoire.

Meyers, Miller, Linman et Bethell insistent sur cette complication (1952) et Aitchison (1953) rapporte une observation où le traitement de cortisone ayant été poursuivi jusqu'à l'intervention et au cours du mois suivant, la cicatrisation de la plaie fut particulièrement lente et compliquée d'une réouverture spontanée au douzième jour et d'une hémorragie grave au quarante-troisième jour. Howes (1950), et Bangham (1951) ont du reste établi expérimentalement que la cortisone retardait la guérison des plaies opératoires et favorisait leur réouverture. Il semble donc important de suspendre le traitement cortisonique quelques jours avant l'intervention.

C) TRAITEMENT PAR LA CORTISONE ET L'A.C.T.H.

L'utilisation de la Cortisone et de l'A.C.T.H. dans le traitement de l'anémie hémolytique fut suggérée par l'action dépressive des 11-oxystéroïdes sur le tissu lymphatique auquel Dougherty et White conféraient dès 1945 un rôle important dans la production des anticorps.

C'est en 1950 que pour la première fois Dameshek utilisa à la Mayo Clinic de Rochester, l'A.C.T.H. dans le traitement de l'anémie hémolytique acquise. Les premiers résultats furent encourageants, et Gardner à Boston obtenait la même année, à

son tour, une amélioration notable par ce traitement, tant sur le plan clinique que sur le plan immunologique.

Dès lors, l'hormonothérapie corticale avait acquis ses lettres de noblesse dans le traitement de l'anémie hémolytique et de nombreux travaux venaient en confirmer les heureux résultats au cours des années suivantes.

Dès 1951, Davidson, Duthie, Girwood et Sinclair mettaient en évidence l'inefficacité du traitement dans l'anémie hémolytique congénitale, tandis que de nombreux auteurs avec Dameshek, Gardner, Guttierrez et coll., Best et coll., Dreyfus, Dausset et Vidal, Mallarmé, Martin et Eyquem confirmaient l'excellence de cette thérapeutique dans le domaine de l'anémie hémolytique acquise, tant idiopathique que symptomatique.

Malgré l'abondance de la littérature concernant les effets de la corticothérapie surrénalienne dans l'anémie hémolytique, il est assez difficile de prime abord de se faire une idée précise et définitive des résultats de ce traitement.

— Un grand nombre d'observations manquent, en effet, de recul, et il est difficile dans ces conditions d'accepter comme définitives les guérisons qu'elles relatent.

— Par ailleurs, dans un certain nombre de cas, la Cortisone ou l'A.C.T.H. sont associés à d'autres thérapeutiques (transfusions, splénectomie) et il devient alors difficile de faire la part des différents éléments du traitement dans le résultat final.

— Néanmoins, malgré ces quelques restrictions concernant l'interprétation des résultats, on ne peut qu'être impressionné par le pourcentage élevé des cas dans lesquels ce traitement est suivi d'heureux effets.

Nous envisagerons donc les résultats globaux immédiats de la Cortisone et de l'A.C.T.H., dans les anémies hémolytiques acquises, idiopathiques et symptomatiques, puis nous étudierons dans le détail leur action sur les différents éléments du syndrome hémolytique. Nous envisagerons ensuite les résultats éloignés du traitement.

I. — Résultats immédiats du traitement.

A. - Dans les anémies hémolytiques acquises idiopathiques.

Le tableau suivant concernant les observations que nous avons pu récolter dans la littérature de 1950 à 1954, nous montre que

dans 65 cas sur 76, le traitement s'est montré efficace, dans les formes idiopathiques (soit dans 85 % des cas).

Auteurs	Nombre de cas	Traitement	Bons résultats	Echecs
Gardner et coll. (1951).....	3	A.C.T.H.	3	0
Dameshek et coll. (1951).....	8	A.C.T.H. + Cortisone.	8	0
Best et coll. (1951).....	2	A.C.T.H.	2	0
Etess et coll. (1951).....	1	A.C.T.H. + Cortisone.	1	0
Gutierrez et coll. (1951).....	3	A.C.T.H. + Cortisone.	3	0
Dreyfus et coll. (1951).....	2	A.C.T.H. + Cortisone.	1	1
Langeron et coll. (1951).....	1	Cortisone.	0	1
Unger (1951).....	1	A.C.T.H.	1	0
Gelders (1951).....	2	Cortisone.	2	0
Meyer (1951).....	1	A.C.T.H.	1	0
Davidson et coll. (1952).....	2	A.C.T.H. + Cortisone.	2	0
Clearkin (1952).....	2	A.C.T.H.	2	0
Crary et Beck (1952).....	1	A.C.T.H. + Cortisone.	1	0
Davis (1952).....	4	A.C.T.H. + Cortisone.	4	0
Clot (1952).....	1	A.C.T.H.	1	0
Hansen (1952).....	1	A.C.T.H.	1	0
Heilmeyer (1952).....	3	A.C.T.H. + Cortisone.	1	2
Kalant et Cyr (1952).....	1	A.C.T.H.	1	0
Mallarmé (1952).....	3	A.C.T.H. + Cortisone.	3	0
Meyers (1952).....	7	A.C.T.H. + Cortisone.	6	1
Christol et coll. (1952).....	1	A.C.T.H.	1	0
Saint et Gardner (1952).....	1	A.C.T.H.	1	0
Sacks et Workmann (1952).....	8	A.C.T.H. + Cortisone.	8	0
Angelini et Lutterotti (1953).....	1	A.C.T.H. + Cortisone.	1	0
Stickney (1953).....	11	A.C.T.H. + Cortisone.	5	6
Letman (1953).....	4	A.C.T.H. + Cortisone.	4	0
Aitchison (1953).....	1	A.C.T.H. + Cortisone.	1	0
Total.....	76 cas		65	11

TABLEAU E
Résultats immédiats du traitement

— Il est intéressant de constater que deux de ces bons résultats concernent la maladie de Marchiafava-Micheli (Clot, Kalant et Cyr) dont on connaît les difficultés de traitement.

— Nous avons traité personnellement 8 cas d'anémies idiopathiques acquises par l'A.C.T.H. et la Cortisone et nos résultats ont été les suivants :

— Excellents résultats immédiats dans 5 cas (obs. 4, 5, 9, 11, 15).

— Amélioration partielle dans 2 cas (obs. 6 et 10).

— Echec dans 1 cas (obs. 7).

N° de l'Obs.	Type	Traitement d'attaque	Résultats immédiats						Rechutes	Résultats éloignés
			Anémie		Test de Coombs		Résultat			
			Avant	Après	Avant	Après				
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	A. H. idiopath. auto-anticorps.	Cortisone 4,675 mmgr. en 54 jours.	3.500.000	5.320.000	+ 1/2	0	Excellent	+ 8 j. après	Va bien un an après avec traitement cortiny. Coombs = 0.	
5	A. H. idiopath. auto-anticorps.	A.C.T.H. 3.150 mmgr. en 45 jours.	1.420.000	3.340.000	?	+ 1/64	Bon	+ 1 m. après	Va très bien 1 an après sans traitement. Coombs = 0.	
6	A. H. idiopath. auto-anticorps.	A.C.T.H. 850 mmgr. 17 jours.	2.200.000	2.880.000	+	+	Médiocre	+ 3 m. après	En mauvais état 10 mois plus tard, nécessité d'un nouveau traitement.	
7	A. H. idiopath. auto-anticorps.	A.C.T.H. 180 mmgr. en 10 jours.	3.970.000	2.080.000	+	?	Nul		Décès malgré le traitement.	
9	A. H. idiopath. auto-anticorps.	A.C.T.H. 1.050 mmgr. en 30 jours. Cortisone 1.500 mmgr. en 38 jours.	1.200.000 2.450.000	2.450.000 4.800.000	++ 1/64 ++ 1/128	++ 1/128 + 1/8	Médiocre Excellent	0	Va très bien 15 mo's plus tard.	
10	A. H. idiopath. auto anticorps.	Cortisone 2.650 mmgr. en 23 jours.	1.960.000	2.930.000	+	+	Partiel		Continue à hémolyser à la suite d'une splénectomie complémentaire. Amélioration.	
11	A. H. idiopathique.	Cortisone 4.300 mmgr. en 50 jours.	1.200.000	3.000.000	0	0	Bon		Splénectomie complémentaire. Décès post-opératoire.	
13	H. N. P. splénectom. séc.	Cortisone 750 mmgr. en 10 jours.			0	0	Médiocre	+ 2 m. après	Persistance d'un état hémolytique atténué.	
15	A. H. idiopathique.	A.C.T.H. 500 mmgr. en 10 jours.	1.900.000	2.500.000	0	0	Bon	0	Splénectomie complémentaire. Guérison se maintenant un an plus tard.	

TABLEAU F

Résultats immédiats et éloignés du traitement par A.C.T.H. et Cortisone dans 9 cas d'A. H. acquise idiopathique

— En plus de ces 8 observations, il nous faut signaler un cas de maladie de Marchiafava-Micheli (obs. 13) qui après avoir été amélioré partiellement par la splénectomie, bénéficia transitoirement d'un traitement par la Cortisone (malheureusement ce traitement ayant été pratiqué en dehors de l'Hôpital la malade n'a pas eu de contrôle hématologique).

Cette première vue d'ensemble nous ayant montré la grande fréquence de l'efficacité de la Cortisone et de l'A.C.T.H. dans les processus hémolytiques idiopathiques (73 cas sur 85 en incluant nos observations) nous allons étudier leur action dans les anémies hémolytiques symptomatiques.

B. - Dans les anémies hémolytiques acquises symptomatiques.

Dans ces cas également le traitement hormonal apparaît efficace.

— Dameshek, en 1951, rapporte 3 cas d'A. H. secondaires à une leucémie lymphoïde ou à un lymphosarcome très améliorés par l'A.C.T.H.

— Etcheverry et coll. (1951) rapportent un cas d'A. H. secondaire à une lupoérythématoviscérite, très amélioré également par A.C.T.H. et Cortisone.

— Dubois (1952) rapporte 2 résultats favorables dans les mêmes conditions étiologiques. Sacks, Workmann et Jahn (1952) emploient avec succès la Cortisone dans plusieurs cas d'A. H. secondaires à une leucémie lymphoïde.

MM. Croizat, Revol et Rendu dans la thèse de ce dernier (Lyon, 1954) notent une amélioration notable du taux des G. R. par la Cortisone dans 2 cas de leucémie lymphoïde avec anémie hémolytique.

Nous avons eu personnellement l'occasion de traiter de la sorte 4 cas d'A. H. symptomatiques (obs. 21, 24, 25 et 26) et les résultats ont été fort médiocres ou nuls.

— Le traitement a été pratiqué **dans deux cas d'A. H. secondaires à une leucémie lymphoïde** (obs. 24 et 26).

— Dans un cas (obs. 24) un traitement de 3.000 mmgr. de Cortisone buccale en 20 jours, a amené une légère amélioration de l'état globulaire (2.380.000 G. R. contre 2.000.000 en début

de traitement), mais le malade avait également reçu pendant la même période cinq transfusions de 500 cc. de sang conservé.

— Dans l'autre cas (obs. 25) un traitement de 2.000 mmgr. de Cortisone buccale, en 20 jours n'a pas fait régresser l'anémie (2.780.000 au début du traitement, 2.550.000 à la fin) malgré l'administration de 2 litres de sang conservé au cours de cette période.

— **Dans un cas d'anémie hémolytique secondaire à une anémie aplastique** dont on avait réussi à relever le taux globulaire par des transfusions répétées (obs. 26) le traitement par la Cortisone aboutit à un échec très net. En effet, les G. R., au taux de 3.560.000 en début de traitement, tombaient à 1.100.000 quarante-cinq jours plus tard après 3.000 mmgr. de Cortisone buccale, au cours d'une crise hémolytique aiguë, et l'on devait reprendre d'urgence les transfusions.

— **Dans un cas d'anémie hémolytique au cours d'une cirrhose du foie** (obs. 21), un traitement de 500 mmgr. d'A.C.T.H. étalé sur quinze jours amena une régression nette de l'anémie, qui passa de 2.700.000 à 3.800.000 G. R. Mais le malade reçut au cours de la même période 10 transfusions de 500 cc. de sang conservé, si bien qu'il est impossible de dire quelle fut la part de l'A.C.T.H. dans cette amélioration.

Ainsi les résultats du traitement par A.C.T.H. et Cortisone dans nos cas d'anémies hémolytiques symptomatiques sont pratiquement négligeables. En aucun cas notamment cette thérapeutique ne nous a permis de nous passer de transfusions. Peut-être faut-il en chercher l'explication dans le fait que la **plupart de ces malades présentaient une moelle très pauvre** (au moins en érythroblastes). En effet, les malades des observations 24 et 25 présentaient une leucémie lymphoïde évoluant depuis longtemps et leur moelle ne contenaient pratiquement plus que des lymphocytes. Quant au malade de l'observation 26, il présentait une anémie aplastique et le myélogramme pratiqué en fin de traitement par la Cortisone montrait une anérythroblastose totale.

L'anémie procédait donc dans ces cas autant, sinon plus, de l'aplasie médullaire que de l'hémolyse, et dans ces conditions l'échec de l'A.C.T.H. et de la Cortisone peut s'expliquer aisément sans mettre en cause leur valeur thérapeutique dans les processus hémolytiques symptomatiques.

C. - Analyse des effets du traitement.

Les effets de la Cortisone et de l'A.C.T.H. consistent en une régression du processus hémolytique, une réparation plus ou moins rapide de l'anémie, et une amélioration très précoce de l'état général. Tous les auteurs qui ont appliqué ce traitement à l'A. H. A. à la suite de Dameshek, ont constaté dans les cas favorables ces différents effets.

1° Sur le plan clinique.

a) Effets généraux.

Cliniquement, on assiste dès les premiers jours du traitement pratiquement dans tous les cas à une **amélioration de l'état général** avec reprise de l'appétit ; le malade éprouve une impression de bien-être, que généralement « il n'avait plus éprouvée depuis des mois » ; il « sent ses forces revenir », il reprend du poids, et en même temps commence à envisager avec optimisme l'issue du traitement en cours.

Ces heureux effets sur l'état général semblent avant tout procéder de l'action eutrophique générale de la Cortisone et précèdent ses effets hématologiques. Chez les 13 malades auxquels nous avons appliqué ce traitement, nous avons constaté cette amélioration dans tous les cas, sauf dans l'observation 7 où l'A.C.T.H. fut fait à très faibles doses à la période terminale de la maladie.

b) Régression de l'anémie.

Plus ou moins rapidement, généralement après une dizaine de jours de traitement, on assiste à une régression progressive des signes cliniques de l'anémie, tandis que la numération montre une amélioration du taux globulaire.

Dans la plupart de nos observations, il existe déjà vers le dixième jour une amélioration hématologique, sous la forme d'un gain globulaire de 1.000.000 de G. R. environ au millimètre cube,

mais un grand nombre de ces malades ont reçu en même temps que leur traitement était institué une ou plusieurs transfusions.

— La réparation de l'anémie fut parfois extrêmement rapide; ainsi dans l'observation 4, le taux globulaire s'éleva de 3.500.000 à 5.340.000 par le seul traitement cortisonique en 16 jours. Dans l'observation 8, l'anémie régressa de 2.450.000 G. R. à 4.800.000 en 16 jours également (mais le malade avait reçu un traitement antérieur à l'A.C.T.H. dont l'effet pouvait encore se faire sentir).

— Dans les observations 6, 10 et 15, l'association de transfusions répétées au traitement par A.C.T.H. ou Cortisone rend difficile l'interprétation des résultats.

— Dans les observations 5 et 11, où le traitement hormonal fut pratiqué seul, il est intéressant de constater que l'amélioration fut lente et qu'après une stabilisation de près d'un mois entre 2.000.000 et 2.500.000, elle se poursuivait.

c) Régression de l'ictère.

Les heureux effets du traitement sur le syndrome hémolytique se traduisent sur le plan clinique par une régression de l'ictère. Le teint et les conjonctives perdent leur coloration jaunâtre, en même temps que les urines s'éclaircissent.

d) Régression de la splénomégalie.

Dans tous les cas où la splénomégalie était suffisamment volumineuse pour que l'on puisse juger facilement de ses variations de volume, nous avons constaté sa régression progressive sous l'influence du traitement.

Il en fut ainsi notamment dans l'observation 10 où la rate n'était plus perceptible après traitement. Dans l'observation 4, la rate régresse de 4 à 1 travers de doigt, et dans l'observation 11 de 8 à 4 travers de doigt.

e) Autres résultats du traitement.

En plus de ces effets, le traitement amène : une **diminution de la vitesse de sédimentation** (Dameshek) et une **meilleure tolérance aux transfusions** (cette action fut particulièrement nette dans notre observation 6).

2° Sur le plan des examens de laboratoire.

On constate par ailleurs une diminution de l'hémolyse, sous la forme d'une régression des stigmates chimiques, cytologiques et immunologiques.

a) Régression des stigmates chimiques de l'hémolyse.

— **La bilirubinémie indirecte** a tendance à se normaliser. Dans toutes les observations où nous en avons suivi les modifications, cette constatation s'est vérifiée.

Observ. Numéro	Traitement	Bilirubinémie indirecte en unités Hymans Van den Bergh	
		avant traitement	après traitement
—	—	—	—
4	Cortisone	4,8	1,5
5	A.C.T.H.	8	4,2
10	Cortisone	8	4,5
11	Cortisone	3,8	0,6

— Dans le dernier cas, on voit que la bilirubinémie est revenue à un taux normal, tandis que dans les trois cas précédents elle restait augmentée témoignant de la persistance d'un certain degré d'hémolyse.

— **L'urobilinurie** diminue, tendant à disparaître, **l'urobilinogène fécal** diminue également et corrélativement **l'index hémolytique** tend à se normaliser.

b) Régression des stigmates cytologiques de l'hémolyse.

— Dès que l'anémie tend à s'atténuer, les signes de régénérescence sanguine régressent progressivement, ce qui se traduit par une régression de la réaction érythroblastique médullaire, une diminution de la réticulocytose sanguine et éventuellement de l'érythroblastose périphérique ; la disparition des érythroblastes et la diminution des réticulocytes dans le sang périphérique se traduit sur la courbe de Price-Jones par la disparition ou

l'atténuation du clocher macrocytaire qui lui donne fréquemment un aspect diphasique à la phase de régénération. (Ce fait est particulièrement net dans l'observation 11 [v. Planche II, p. 49].)

— La résistance globulaire également tend à se normaliser mais ceci semble plus contingent, ce caractère paraissant, de même que la sphérocytose, lié à la persistance ou à la disparition des anticorps fixés sur le G. R.

Dans nos observations 4 et 5, la résistance globulaire osmotique augmente après Cortisone et A.C.T.H. mais dans l'observation 11 elle resta très abaissée malgré une splénectomie complémentaire.

c) Régression des stigmates immunologiques.

— Le titre des anticorps chauds incomplets, mis en évidence par le test de Coombs, le milieu plasma-albumineux et les hématies trypsinisées, diminue généralement. Beaucoup plus rarement, les anticorps disparaissent totalement de façon transitoire ou définitive.

— Dans notre observation 4, le test de Coombs et l'agglutination en milieu albumineux se négativèrent au cours du traitement à la Cortisone, tandis que l'isoagglutination des G. R. trypsinisés demeurait positive. Une rechute survint après arrêt du traitement et les tests redevinrent positifs. Un nouveau traitement les négativa, mais l'agglutination des G. R. trypsinisés demeura positive.

— Les cas de négativation du test de Coombs ne sont pas très fréquents dans la littérature, et nous n'en avons relevé que 12 sur 50 observations où l'étude immunologique au cours du traitement était mentionnée.

— Ce qu'on observe plus fréquemment, c'est la diminution du taux des anticorps, ce qui n'est pas commode à déterminer par le test de Coombs (Letman) mais est facile à suivre par la méthode des G. R. trypsinisés (Morton et Pickles).

— Cette diminution fut très nette dans notre observation 9 où le taux de l'agglutination par le sérum de Coombs passe de 1/128 à 1/8 au cours du traitement cortisonique, alors que le traitement par l'A.C.T.H. ne l'avait pratiquement pas modifiée.

— Dans notre observation 5, un mois et demi après l'arrêt du traitement par l'A.C.T.H., le taux des anticorps incomplets

demeurait élevé (ceux-ci ne furent malheureusement pas testés de suite après le traitement), en dépit de l'amélioration clinique, mais un an plus tard le test de Coombs et le test d'agglutination des G. R. trypsinisés étaient négatifs.

— Mais, si la disparition des anticorps est un facteur de bon pronostic, elle n'autorise pas obligatoirement à suspendre le traitement hormonal, car il peut ne s'agir que d'une rémission transitoire. Il semble que la disparition des anticorps pendant un certain délai soit une condition indispensable à l'abandon du traitement cortisonique, mais la durée de ce délai reste encore à établir.

d) Normalisation des globulines sériques.

Les globulines sériques sont modifiées au cours de l'anémie hémolytique et notamment les globulines γ sont généralement augmentées tandis que α_2 et β sont diminuées. L'A.C.T.H. et la Cortisone en normalisent le taux (Hansen, Charbonnier et Dausset) dans la plupart des cas.

II. — Résultats éloignés du traitement.

Si nous sommes très bien renseignés sur les résultats immédiats du traitement hormonal, nous manquons encore de documents sur l'évolution au long cours de la maladie sous l'influence de cette thérapeutique. Les délais d'observation étant généralement de l'ordre de 12 mois au plus.

Un premier point est cependant bien connu : la **fréquence des rechutes**, après arrêt du traitement ; les premiers auteurs qui ont utilisé l'A.C.T.H. et la Cortisone l'ont mentionné et ceci représente actuellement une vérité première.

— Sur 40 bons résultats immédiats de la Cortisone et de l'A.C.T.H., récoltés dans la littérature, nous notons 17 rechutes mentionnées, et ce chiffre correspondant à des délais très courts d'observation est certainement inférieur à la réalité.

En ce qui concerne nos 5 malades, ayant présenté un excellent résultat immédiat (obs. 4, 5, 9, 11 et 15) :

— 3 ont présenté des rechutes de gravité variable.

— La malade de l'observation 4 rechuta dans les 8 jours qui suivirent l'arrêt du traitement, fut améliorée à nou-

veau par une cure de Cortisone, et présenta une deuxième rechute à l'occasion d'une émotion violente ; depuis lors, un traitement d'entretien de Cortisone pratiqué quinze jours par mois permet d'équilibrer son taux globulaire aux environs de 4.000.000.

- Le malade de l'observation 5 a présenté une rechute sous forme d'une petite poussée d'ictère durant trois semaines, deux mois après l'arrêt du traitement, mais il demeure néanmoins en excellent état sans A.C.T.H. ni Cortisone depuis un an et ses tests se sont négativés.
- Le malade de l'observation 11 qui avait très bien réagi au traitement, a présenté à la fin de celui-ci un petit fléchissement de son taux globulaire à l'occasion d'une complication pulmonaire.

— **2 malades n'ont pas rechuté 15 mois plus tard :**

- Le malade de l'observation 15 n'a pas présenté de rechute, il a été splénectomisé deux mois après la fin de son traitement par l'A.C.T.H. et va très bien sans traitement 16 mois plus tard.
- La malade de l'observation 9, chez laquelle le traitement cortisonique avait fait merveille après échec de la splénectomie n'a présenté aucune rechute 15 mois plus tard malgré l'abandon du traitement.

— Quant aux 4 malades des observations 6, 10, 13 et 21, les poussées hémolytiques qu'ils présentèrent ultérieurement, ne méritent pas le nom de rechutes, puisqu'à aucun moment le processus hémolytique n'avait été complètement enrayé chez eux et que les améliorations qu'ils avaient présentées ont été seulement partielles. On peut donc dans ces cas parler d'**action partielle transitoire du traitement**.

Ainsi, le traitement hormonal, s'il présente dans l'ensemble des cas des effets immédiats fort satisfaisants, s'avère le plus souvent cependant imparfait, dans ce sens que ses effets ne sont pas durables ; et si dans les cas les plus favorables il aboutit à une véritable guérison (obs. 5 et 9), les rémissions ne sont souvent que transitoires, la rechute survenant chez un grand nombre de malades assez rapidement après l'arrêt du traitement. De cette constatation découle, comme l'a montré Dameshek, la nécessité

— soit de continuer de façon ininterrompue le traitement hormonal,

— soit de compléter ce dernier par une splénectomie.

— La splénectomie complémentaire.

Elle fut réalisée chez trois de nos malades.

— Seule l'observation 15 présente un recul important (16 mois) et nous permet de la considérer comme un excellent résultat puisque depuis lors la guérison s'est maintenue sans aucun traitement. Mais il convient de rappeler à propos de cette observation, les restrictions que nous avons formulées en ce qui concerne son caractère acquis.

— La malade de l'observation 11, qui avait très bien réagi à la Cortisone, décéda dans les suites immédiates de la splénectomie (embolie pulmonaire).

— La malade de l'observation 10, enfin, qui avait été améliorée seulement partiellement par la Cortisone, bénéficia certainement de la splénectomie puisqu'à la suite de trois transfusions seulement (qui étaient devenues beaucoup plus efficaces qu'auparavant), son chiffre globulaire se normalisait, malgré la persistance d'anticorps. Nous manquons cependant encore de recul pour juger du résultat définitif dans ce cas.

— Différentes observations semblent montrer l'intérêt de la splénectomie complémentaire dont Dameshek (1951), Letman (1953) préconisent l'utilité lorsque le traitement hormonal n'est pas suffisant. Etess (1951), Gardner (1951), Davis (1952), Meyers (1952), Aitchison (1953) obtiennent, chez des malades ayant rechuté après A.C.T.H. ou Cortisone, de bons résultats qui se maintiennent trois et six mois plus tard. Meyers et coll. insistent sur le fait que **le manque de réponse à l'A.C.T.H. et à la Cortisone ne doit pas faire conclure à l'inefficacité de la splénectomie.**

Dans ces cas, comme l'observent Sacks, Workmann et Jahn (1952), la splénectomie étant faite après préparation par Cortisone et A.C.T.H., on se trouve en présence de malades à opérer qui sont en excellent état général. Saint et Gardner (1952) suggèrent pour leur part de pratiquer un traitement d'A.C.T.H. systématique avant splénectomie et pendant les cinq semaines suivant l'opération dans tous les cas d'A. H. acquises où l'intervention s'impose. Ce procédé a l'avantage d'améliorer l'état général, de diminuer l'hémolyse, et d'augmenter la tolérance aux transfusions.

— Cependant, le maintien du traitement hormonal jusqu'à l'intervention, et dans les jours qui la suivent, immédiatement, peut présenter des inconvénients pour la cicatrisation de la plaie opératoire, comme nous l'avons vu antérieurement.

— Quoi qu'il en soit, si la splénectomie ne s'avère pas radicale dans le traitement complémentaire de l'A. H., il sera opportun de reprendre A.C.T.H. et Cortisone qui présenteront parfois après l'intervention une efficacité plus grande.

— Le traitement hormonal prolongé.

Dameshek, en 1951, avait déjà insisté sur la nécessité d'un traitement hormonal continu et prolongé ; dans 3 cas, ce mode de traitement avait été suivi à la longue d'une disparition complète des anticorps, et l'auteur pensait ainsi arriver dans certains cas, en inhibant complètement la production de l'anticorps anormal, à obtenir une rémission durable du processus hémolytique.

Nous manquons encore de documents sur la guérison définitive par le traitement prolongé. Sacks et Workmann (1952), après avoir pratiqué une splénectomie complémentaire chez 5 malades antérieurement traités par la Cortisone, se virent obligés de mettre les malades au traitement hormonal continu après intervention. Chez trois d'entre eux il fut ultérieurement possible de l'arrêter, chez deux autres il devait toujours être poursuivi 14 et 18 mois plus tard.

— Cette thérapeutique peut présenter des inconvénients qui sont ceux de toute thérapeutique cortisonique prolongée (hypertension, glycosurie, hypercoagulabilité sanguine, etc...) et qu'une surveillance minutieuse et un traitement déchloruré doivent s'efforcer d'éviter.

Nous ne les avons pas constatés chez notre malade n° 4, traitée depuis un an (15 jours par mois) par la Cortisone buccale à des doses variant de 50 à 75 mmgr. par jour. Il est à signaler à cette occasion que le traitement discontinu nous a permis dans ce cas de maintenir après 9 mois cette malade à un taux globulaire satisfaisant avec négativation du test de Coombs.

Un deuxième inconvénient peut être représenté par une diminution à la longue de l'activité du traitement hormonal comme le rapportent Aitchison (1953) et Crary et Beck (1952) nécessitant des quantités croissantes d'hormone.

De toute façon, la crainte de ces inconvénients ne peut en général constituer une objection au traitement hormonal d'entretien, qui demeure souvent le seul valable.

Ces inconvénients semblent seulement indiquer qu'il faut réserver le traitement hormonal continu aux cas où la splénectomie est contrindiquée ou lorsque celle-ci, après avoir été pratiquée à titre de complément du traitement hormonal, s'est avérée insuffisante ou inefficace.

— Choix de l'hormone et posologie.

Les premiers essais ont été pratiqués avec l'A.C.T.H. ; par la suite la Cortisone a été de plus en plus employée, surtout depuis qu'on peut l'administrer par voie buccale.

D'une manière générale, les auteurs ne semblent pas faire de différence dans leur action thérapeutique en ce qui concerne l'hémolyse.

Tout au plus relève-t-on une observation d'Etess où, après échec de la Cortisone (1.100 mmgr.), l'A.C.T.H. (2.095 mmgr.) amena d'excellents résultats.

— Inversement, Aitchison (1953) rapporte une observation où l'A.C.T.H. n'apporta aucune amélioration tandis que le traitement ultérieur par la Cortisone était couronné de succès. Il est à signaler que dans ce cas la réponse au test de Thorn était nulle semblant témoigner d'un manque total de réponse de la cortico-surrénale à l'A.C.T.H.

— Dans notre observation 9, les effets de l'A.C.T.H. furent très partiels, tandis que ceux de la Cortisone employée ultérieurement furent spectaculaires, ils furent cependant tellement précoces qu'on peut se demander si l'A.C.T.H. ne les avait pas préparés.

Traitement d'attaque.

D'une manière générale, les auteurs réservent l'A.C.T.H. au traitement d'attaque à des doses allant de 50 mmgr. à 200 mmgr. par jour ; la dose moyenne employée est de 100 mmgr. (Christol, Unger, Aitchison, Etess et coll., Davidson) pendant une durée moyenne de quinze jours à trois semaines. La Cortisone est ensuite substituée à l'A.C.T.H.

— Pour notre part, nous avons employé l'A.C.T.H. chez six malades (si l'on excepte l'observation 7 où il s'agissait d'un enfant) à des doses moyennes comprises entre 50 et 100 mmgr., étalées sur des périodes de 15 à 40 jours, et réparties en deux injections quotidiennes.

— Nous nous tenons actuellement à des **doses quotidiennes de 75 à 100 mmgr. d'A.C.T.H. réparties sur une durée moyenne de 1 mois**, en commençant avec des doses plus faibles pour juger la tolérance du sujet, et en diminuant progressivement celles-ci en fin de traitement.

— Dans 8 cas, nous avons utilisé la **Cortisone** comme traitement d'attaque, en l'employant **par voie buccale à des doses moyennes quotidiennes de 75 à 150 mmgr., réparties sur une période de trois à six semaines.**

Traitement d'entretien.

Dans le traitement d'entretien, nous avons également, comme le préconisent Letman et Crary et Beck, employé la **Cortisone buccale à la dose de 50 mmgr. par jour.**

— Mécanisme d'action.

L'hormonothérapie cortico-surrénalienne représente, comme nous le voyons, un progrès considérable dans le traitement des A. H. A. Mais de quelle façon la Cortisone agit-elle ?

Cette question n'est pas encore parfaitement résolue, car les travaux expérimentaux et les données cliniques ne concordent pas toujours exactement.

Action sur le processus immunologique.

— Pour l'ensemble des auteurs, la Cortisone agit en amenant la disparition ou la diminution des anticorps anormaux, et effectivement, cette opinion cadre assez bien avec les observations cliniques, où l'on note un parallélisme entre l'amélioration clinique et la régression des tests immunologiques et une baisse des γ globulines.

— A quel niveau agit l'hormone ? Est-ce en inhibant la production des anticorps ? Cette hypothèse, si elle semble plausible cliniquement, n'a pu être vérifiée expérimentalement et les tra-

vaux expérimentaux de De Vries chez le lapin (1950) et de Clearkin (1952) chez le cobaye, sont en contradiction avec elle.

Intervient-elle dans l'union de l'antigène et de l'anticorps ? Les examens réalisés *in vivo* ou *in vitro* ne semblent pas non plus confirmer cette hypothèse (Carey).

Action sur les substances hémolytiques.

Pour Moulinier et Sarrazin (1953), les hormones cortico-surrénales n'auraient aucune action sur le processus altérant (immunologique en particulier) mais seraient susceptibles d'inhiber l'action des substances hémolytiques du type de la lysolécithine, en augmentant le taux des substances antagonistes telles que les acides gras et le cholestérol sanguin et « abaisseraient ainsi *in vivo* le seuil de l'hémolyse ».

D. — LES AUTRES THÉRAPEUTIQUES.

1° Parmi les autres thérapeutiques, seuls les essais de **traitement étiologique** nous retiendront. Dans certains cas, malheureusement exceptionnels, on peut, en effet, mettre en évidence un processus tumoral ou infectieux apparemment responsable de l'hémolyse. Un traitement chirurgical ou médicamenteux mérite alors de leur être opposé.

— **L'exérèse de tumeurs viscérales** a, dans certains cas, été couronnée de succès; il s'agissait alors dans tous les cas que nous avons relevés dans la littérature, de tumeurs ovariennes dont l'ablation a entraîné la suppression de l'hémolyse (West-Watson et Young 1938, Singer et Dameshek 1941, Jones et Tillmann 1945, Allibone et Collins 1951). Cette indication est évidemment exceptionnelle, mais mérite d'être portée systématiquement chaque fois que l'occasion s'en présente en raison des bons résultats qui l'ont sanctionnée, alors que la splénectomie s'avérait inefficace (Dameshek).

— **L'existence d'un processus infectieux** mérite, bien entendu, une thérapeutique antibiotique énergique, mais dont il est souvent difficile de dire ultérieurement si l'amélioration qu'on en a éventuellement retirée, lui confère la valeur d'un véritable traitement étiologique. (On sait, en effet, que toute poussée infec-

tieuse au cours d'un processus hémolytique aggrave ce dernier.) Cependant, une place à part est peut-être à faire à la **tuberculose** au cours de laquelle Giraud et Cazal ont obtenu une régression importante d'un syndrome hémolytique grâce à un traitement pré-opératoire de **Streptomycine**, au cours d'une tuberculose hépatosplénique qu'ils avaient pu diagnostiquer à la faveur d'une ponction-biopsie hépatique.

Nous-même avons obtenu d'excellents résultats de ce traitement chez le malade de l'observation 16, qui présenta une poussée hémolytique contemporaine d'une miliaire pulmonaire après exérèse d'une rate tuberculeuse.

2° En dehors de ces deux points particuliers, les autres moyens thérapeutiques sont de peu d'intérêt :

— L'**ypérite azotée** qui avait donné des résultats inconstants à Dameshek, a été détrônée par l'A.C.T.H. et la Cortisone, et il en est de même des **substances radioactives** (Dameshek et Toccantini) et de l'**uréthane** dont les essais furent peu concluants.

La **triéthylène mélamine** a donné des résultats temporaires (Pond, Rhon, Dyke et Fonk, 1953) mais on manque encore de précision sur ses effets.

La « réduction splénique » par les splénoconstricteurs dont on a parfois signalé d'heureux effets dans les grosses rates congestives, semble représenter une thérapeutique mineure, de même que la **radiothérapie splénique** qu'il faut réserver aux contrindications de la splénectomie. Quant à la ligature de l'artère splénique, proposée par Alessandri, elle est généralement délaissée en raison des risques de nécrose qu'elle entraîne.

— Une seule thérapeutique mérite de retenir l'attention, non pas tant pour ses résultats actuels qui sont assez minces que pour l'intérêt théorique qu'elle présente : c'est la **thérapeutique anticoagulante** qui aurait donné certains résultats à Kalant et Cyr (dicoumarol) dans le traitement du Marchiafava-Micheli et qui augmenterait la tolérance aux transfusions pour Storti et Vaccari (héparine).

Actuellement cependant, ce traitement ne semble pas encore présenter d'intérêt pratique.

Quant à l'**acétate de compound F** (17 hydroxycorticostérone) il semble nettement moins efficace que l'A.C.T.H. et la Cortisone (Rosenthal, Spaet, Goldenberg et Dameshek, 1952).

III. — CONCLUSION

LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS L'A. H. A.

Si, en matière de conclusion à ce chapitre, on veut schématiser les indications thérapeutiques dans l'A. H. acquise, on peut le faire de façon très simple, en opposant les processus hémolytiques aigus transitoires et les processus chroniques.

A. - Dans les **A. H. aigües transitoires**, correspondant à la maladie de Lederer-Brill, où à certaines crises hémolytiques, d'origine toxique, infectieuse, parasitaire (bilieuse hémoglobinurique) ou allergique (favisme), le traitement se bornera généralement aux **transfusions** pratiquées d'urgence pour lutter contre l'anémie aiguë.

En cas de menace de blocage rénal, l'exsanguino-transfusion pourra être indiquée, et la dialyse péritonéale pourra lui être associée en cas d'échec.

B. - Dans les **A. H. chroniques**, la thérapeutique comportera :

a) **Un traitement d'attaque** : qui sera le même dans tous les cas : **A.C.T.H. ou Cortisone**.

Si l'anémie est suffisamment grave pour nécessiter un traitement urgent on y associera des **transfusions** de sang complet, que l'on remplacera par des perfusions de globules toutes les fois que ce sera possible et surtout si elles sont mal tolérées.

Ce traitement amènera dans la grande majorité des cas une amélioration notable. Il faudra de toute façon **le poursuivre un à deux mois** pour pouvoir juger de ses effets.

b) **Traitement ultérieur.**

À l'issue de ce traitement d'attaque, le problème se posera différemment selon que l'on se trouvera en présence d'une A. H. idiopathique ou symptomatique.

1. **A. H. idiopathique.**

— si le traitement a amené une rémission, il faudra poursuivre un **traitement hormonal d'entretien** pour éviter les rechutes ;

— si le traitement n'a amené qu'une amélioration partielle il

faudra pratiquer une **splénectomie complémentaire**, qui s'imposera également dans le cas précédent s'il se produit une rechute.

2. A. H. symptomatique.

— si le traitement hormonal a amené une rémission, il faudra également pratiquer un **traitement d'entretien** ;

— si l'amélioration n'est que partielle, il faudra se montrer beaucoup plus réticent pour la splénectomie. Celle-ci ne devra être indiquée que devant la persistance d'une anémie importante avec une moelle érythroblastique ;

— si l'A. H. est secondaire à une hémopathie maligne, la splénectomie ne sera indiquée qu'exceptionnellement avec les restrictions formulées antérieurement.

— Ces différentes restrictions ne sont plus de mise lorsque la maladie primitive étant localisée à la rate, la splénectomie a également la valeur d'un traitement étiologique radical.

3. Dans tous les cas.

Un traitement complémentaire de transfusions et d'A.C.T.H.-Cortisone pourra être pratiqué si la splénectomie est demeurée totalement ou partiellement inefficace.

C. - Ce schéma thérapeutique général qui convient à la plupart des cas peut être modifié dans trois circonstances :

a) Existence d'un « hypersplénisme ».

L'association à l'A. H. d'une pancytopénie avec moelle riche et splénomégalie volumineuse constitue une indication majeure de la splénectomie, qui prend alors le pas sur les autres indications.

b) Existence d'une infection tuberculeuse.

L'existence d'un processus tuberculeux à l'origine de l'hémolyse doit faire contrindiquer en principe la Cortisone et l'A.C.T.H., et mettre en œuvre un traitement par la streptomycine qui pourra dans certains cas donner de bons résultats.

c) Existence d'une tumeur viscérale.

En cas de tumeur viscérale, ovarienne en particulier, la splénectomie est contrindiquée, tandis que l'exérèse de la tumeur pourra dans certains cas être suivie d'une régression du processus hémolytique.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

A. — A. H. acquises idiopathiques

OBSERVATION I

(Publiée in Lyon Médical, 187, 81-89, 1952, par MM. Revol, Boucher et Lejeune)

M. G... Paul, 34 ans, officier de carrière.

Antécédents : Pas d'antécédents hémolytiques familiaux.

Le malade, qui était donneur de sang, jouissait d'une excellente santé jusqu'en 1944.

On relève seulement dans ses antécédents une **pneumonie** rapidement guérie par les sulfamides en 1943.

L'affection pulmonaire : En septembre 1944, **pleurésie gauche** lymphocytaire avec adénopathie hilare homolatérale. BK = 0.

En 1945, l'adénopathie a régressé, il existe quelques nodules au sommet droit et une opacité de la base gauche. Cutiréaction ++.

— L'inoculation du liquide de tubage gastrique tuberculise le cobaye.

En mars 1946, la bronchoscopie (Dr Mounier-Kuhn) montre l'existence d'un **chancre bronchique** typique au niveau de la bronche de Nelson gauche, et au cours des mois suivants apparaît un volumineux **ganglion sus-bronchique** du même côté.

En janvier 1947, apparition d'une caverne juxta-hilaire droite. BK = ++, existence d'une **fistule bronchique** au niveau de l'éperon lobaire supérieur droit, traitée par la streptomycine.

— En mars 1948, apparition d'une **caverne apicale** gauche pour laquelle un nouveau traitement de streptomycine est entrepris, qui sera interrompu au bout de 330 grammes au début de l'année 1950 en raison d'une résistance supérieure à 1.500 γ.

— En janvier 1951, malgré un traitement par le P.A.S. et le TBI, l'état général s'aggrave et il existe une tuberculose bilatérale polyexcavée qui aboutit à la mort en mai 1951.

Le syndrome hémolytique qui nous intéresse et pour lequel nous avons vu ce malade est apparu au cours de l'évolution de cette tuberculose pulmonaire atypique dont l'épisode de primo-infection semble diphasique.

— C'est, en effet, le 10 novembre 1946 (2 ans et 3 mois après le début de la tuberculose) que le malade, parti en permission par un temps très froid, présente à son retour dans le service et pour la première fois une crise d'**hémoglobinurie paroxystique**. Cette crise est typique avec émissions d'urines couleur de vin de Porto, dans lesquelles

le laboratoire met en évidence la présence d'hémoglobine en grande quantité. Mais elle ne s'accompagne pas du cortège de signes habituels : douleurs lombaires et frissons.

Les jours suivants, de tels accès ne se reproduisent pas, mais un **subictère généralisé** apparaît, tandis que l'on constate à la palpation l'existence d'une splénomégalie.

De plus, dès que le malade est exposé au froid, ou qu'il plonge ses mains dans l'eau froide, des **plaques cyaniques** apparaissent aussitôt au niveau des mains et des pieds, et à la face : sur le nez, les pommettes, le front et les oreilles.

Ces plaques disparaissent presque complètement lorsque le malade plonge ses mains dans l'eau tiède vingt à trente minutes. A partir de ce moment, le malade va présenter chaque hiver, lors de l'exposition au froid, soit de simples plaques cyaniques au niveau de la face et des extrémités, soit de grandes crises hémoglobinuriques.

De telle sorte que s'il peut l'été sortir en toute tranquillité, il se voit obligé chaque hiver de vivre confiné dans sa chambre.

De plus, il est important de noter qu'à partir de la deuxième crise hémoglobinurique il restera presque constamment subictérique, son subictère tendant seulement à s'atténuer pendant l'été.

Enfin, tandis que le processus pulmonaire s'aggrave progressivement, le syndrome hémolytique garde sensiblement la même intensité tout au cours de la maladie. Et il semble même que les crises hémoglobinuriques se fassent plus rares les derniers temps. (Mais à cette époque le malade est obligé de garder le lit, du fait de l'aggravation de son état pulmonaire.)

Les examens pratiqués chez ce malade montrent :

1° Un chiffre globulaire et une formule voisins de la normale (au début tout au moins).

Le 8 juin 1947 :

4.010.000 globules rouges. Valeur globulaire 1.	
14.800 globules blancs.	
Polynucléaires neutrophiles.....	64
Polynucléaires basophiles.....	1
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Lymphocytes.....	12
Grands lymphocytes.....	16
Monocytes.....	4

Le 28 octobre 1947 :

4.147.000 globules rouges.	
14.000 globules blancs.	
Polynucléaires neutrophiles.....	68
Polynucléaires éosinophiles.....	6
Monocytes.....	26
25 % de réticulocytes.	

Le 5 avril 1951 :

2.170.000 globules rouges.	
20.000 globules blancs.	
Polynucléaires neutrophiles.....	76
Polynucléaires éosinophiles.....	6
Lymphocytes.....	10
Monocytes.....	7

Le 27 avril 1951 : 1.000.000 de globules rouges.

2° Le **myélogramme** pratiqué le 28 octobre 1947 par le Docteur Revol est normal, compte tenu d'une réaction neutrophile de type infectieux :

Myéloblastes.....	1,5
Promyélocytes neutrophiles.....	9
Myélocytes neutrophiles.....	15 81 %
Métamyélocytes neutrophiles.....	21
Polynucléaires neutrophiles.....	34,5
Polynucléaire éosinophile.....	1

Lymphocytes	5,5	
Monocytes	1	7,5 %
Cellules lymphoïdes	1	
Erythroblastes basophiles	2,5	
Erythroblastes polychromatophiles	4,5	10,5 %
Erythroblastes orthochromatiques	2,5	
Globules rouges nucléés	1	

3° L'examen des urines montre la présence d'hémoglobine au cours des crises et l'absence d'hémosidérine.

La recherche de l'albumine est négative en dehors des crises.

4° L'étude des tests d'hémolyse montre :

Le 28 octobre 1947, une résistance globulaire osmotique normale, avec une hémolyse débutante pour une concentration de 5 o/oo, et une hémolyse totale pour une concentration de 3,8 o/oo.

Le 3 novembre 1947, la réaction d'Hymans van den Bergh indirecte est positive.

Dès le 16 décembre 1946, on note à chaque prise de sang une **grande auto-agglutination des hématies** à la température ordinaire, empêchant tout examen si le sang n'est pas recueilli à 37°.

L'étude des agglutinines montre :

Le 15 novembre 1947, la présence d'**agglutinines froides**, agissant à 6° jusqu'au taux de $1/72 \times 10^{-6}$ sur les globules du même groupe O IV, atténuées par un passage d'un quart d'heure à l'étuve, et différentes des iso-agglutinines de groupes anti-A et anti-B ; à 37°, on note seulement une agglutination au $1/64$.

Le 28 novembre 1949, on note la présence d'agglutinines au taux de $1/2 \times 10^{-6}$ à 6° et de $1/80$ à 20°. Absence d'agglutination à 37°.

Au début de l'année 1950, les agglutinines froides sont trouvées à des taux moindres : $1/25 \times 10^{-3}$ et $1/6 \times 10^{-3}$.

Le 27 avril 1951, elles sont trouvées au taux de $1/6 \times 10^{-3}$ également.

Enfin, un test de Coombs direct pratiqué le 10 novembre 1950 a montré l'absence de tout anticorps fixé sur les globules du malade. Mais ce test a été pratiqué seulement de façon qualitative.

Enfin, lorsqu'on laissait les globules rouges du malade une heure à la glacière, puis 15 minutes à 37°, aucune hémolyse n'était observée.

5° Le reste des examens est par ailleurs négatif :

Un Bordet-Wassermann pratiqué le 31 décembre 1946 est négatif. Et il en est de même de toutes les réactions pratiquées à la recherche d'un processus viral :

- réaction de Hirst ;
- réaction de déviation du complément à l'ornithose ;
- réaction d'agglutination, Rickettsia Burneti,

réactions pratiquées à deux reprises : en janvier, puis en avril 1950.

Résumé : Hémoglobinurie paroxystique a frigore à auto-agglutinines froides, survenue au cours de l'évolution d'une tuberculose pulmonaire.

OBSERVATION II

G... Marie, 66 ans.

Entre dans le service du Professeur Croizat, le 2-2-1950, envoyée par le service d'urologie (Professeur Cibert) où elle était hospitalisée pour « hématuries ».

Antécédents : L'interrogatoire ne révélait aucun antécédent particulier.

Début de l'affection : Un mois plus tôt par des émissions d'urines « sanglantes » quotidiennes, spontanées, indolores, en même temps que s'installaient une pâleur progressive avec asthénie, inappétence, amaigrissement et dyspnée d'effort.

A l'entrée dans le service, le 2-2-50, on se trouve en présence d'une malade présentant une anémie importante et chez laquelle une enquête urologique complète s'est avérée négative.

Globules rouges : 1.950.000 (le 25-1-50).

Globules blancs : 3.000.

A l'examen, **splénomégalie** discrète.

Le 3-2-50, constatation d'une **agglutination spontanée sur lame** :

Hématocrite : 15 %.

Hémoglobine : 35 %.

Diamètre globulaire moyen : 7 μ 30.

Myélogramme :

Promyélocytes neutrophiles.....	2	
Myélocytes neutrophiles.....	13	36 %
Métamyélocytes neutrophiles.....	12	
Polynucléaires neutrophiles.....	9	
Erythroblastes basophiles.....	1	
Erythroblastes polychromatophiles.....	15	35 %
Erythroblastes orthochromatiques.....	17	
Globules rouges nucléés.....	2	
Lymphocytes.....	23	
Monocytes.....	3	29 %
Plasmocytes.....	1	
Cellules de Türck.....	2	

Le 6-2-50, l'examen des urines montre l'absence de G. R. et d'hémoglobine. Il existe, par contre, une **hémosidérinurie** mais très peu importante. Le fer du culot urinaire est presque nul.

L'examen du sang (Dr Favre-Gilly) montre la présence :

d'auto- et iso-agglutinines froides + à 1/64 à 0° et disparaissant par le réchauffement à 22 et 37°, et

d'auto- et iso-hémolysines n'apparaissant au contraire qu'à 22 et 37°.

Il existe une **fragilité globulaire** osmotique marquée :

Hi : 5,93.

Ht : 5,16.

Tests hépatiques :

Cholestérol.....	1 gr. 40
Mac Lagan.....	2
Hanger.....	++
Takata.....	+++
Bilirubinémie totale = 0,7 unités HVDB.	

Le 21-2-50 : Numération (pratiquée à chaud) :

Globules rouges : 2.160.000.

Globules blancs : 7.200.

L'auto-agglutination sur lame est toujours aussi rapide et intense. On interprète les « hématuries » accusées par la malade comme des épisodes d'hémoglobinurie paroxys-tique en rapport vraisemblablement avec l'existence d'agglutinines froides.

Le 24-2-50 : **Bilirubinémie indirecte** : 0,6 unités HVDB.

Le 3-3-50 : Un deuxième myélogramme montre une érythroblastose à 8,8 % seulement.

Examen des urines :

Hémoglobine = 0 (à 3 reprises).

Urobiline +.

Le 25-3-50 : Après 45 jours de traitement par les extraits de foie, et après 7 perfusions de 500 cc. de sang complet, l'état général et l'état sanguin de la malade ne s'est pas amélioré, et le décès survient à l'occasion d'un infarctus pulmonaire.

Examen nécropsique :

Poumons : Infarctus du lobe inférieur gauche.

Rate volumineuse (600 gr.) et congestive avec un petit foyer infarctoïde.

Foie congestif (1.780 gr.) avec piqueté hémorragique sur sa face supérieure.

Reins : pas de lésions macroscopiques.

Examen histo-pathologique (Dr Plauchu) :

Rate très congestive, avec disparition complète des follicules de Malpighi, sans réaction réticulaire, sans figure de macrophagie, pas de surcharge pigmentaire visible avec les colorations habituelles. Après coloration de Pearls, infiltration pigmentaire visible, minime en certains points, très notable et même importante en d'autres.

Foie : très discrète infiltration par les pigments visible après coloration de Pearls.

Rein : absence d'images de néphrite, sclérose légère au niveau de quelques glomérules.

Après coloration de Pearls, on note la présence de grains pigmentaires dans le cytoplasme d'un assez grand nombre de cellules du tube contourné et même du tube de Henlé.

Résumé : Anémie hémolytique avec auto-anticorps à type d'agglutinines froides accompagnées d'hémolysines chaudes, s'étant manifestée chez une femme de 66 ans par des « hématuries » qui semblent bien avoir été des accès hémoglobinuriques. Echec de la thérapeutique par les transfusions. Exitus dans un tableau d'infarctus pulmonaire. Constata-tion anatomique d'un infarctus de la rate et d'une pigmentation de la rate, du foie, et des tubes contournés du rein.

OBSERVATION III

Mme G... Paule, 39 ans.

Est envoyée, le 21-8-1951, dans le service du Prof. Croizat pour anémie avec subictère.

Antécédents : Mère présentant des crises de coliques hépatiques avec ictère. Elle-même, après un érythème noueux de primo-infection, en février 1938, a présenté une pleurésie en juillet de la même année et une péritonite tuberculeuse en 1939 pour laquelle elle a été en traitement jusqu'en 1941.

Début de l'affection actuelle : Le 13-8-51, à la suite d'un repas copieux (comportant pâté de poulet, champignons conservés, canard), la malade présente une température à 38°5, un ictère généralisé avec pâleur des muqueuses et dyspnée. Un traitement par vitamine B12-Cobalt est institué et l'ictère régresse.

A l'entrée dans le service : Le 21-8-51, la malade présente une température à 38°, un teint cireux, avec subictère des conjonctives. Hépatomégalie de 1 à 2 travers de doigt, sans splénomégalie palpable.

Globules rouges : 1.700.000.

Globules blancs : 22.400.

Polynucléaires neutrophiles.....	74
Polynucléaires éosinophiles.....	3
	— 77 %
Lymphocytes	9
Moyens monocytes.....	9
Grands monocytes.....	4
	— 22 %
Globules rouges nucléés.....	5
Erythrocytes orthochromatiques	1
	— 6 %

Bilirubinémie :

directe : 0.

indirecte : 3,5 unités H.V.D.B.

Examen des urines :

Sels biliaires	0
Pigments	0
Urobiline	+++

Le 24-8-1951 :

Globules rouges : 1.800.000. - Hb = 25 %. - V.G. = 0,69.

Globules blancs : 7.000.

Réticulocytes = 29 %.

Résistance globulaire diminuée : Hi = 6, Ht = 3,8.

Myélogramme :

Erythroblastose à 50 %.	
Myéloblastes	3
Myélocytes neutrophiles	15
Métamyélocytes neutrophiles	9 44 %
Polynucléaires neutrophiles	16
Myélocytes éosinophiles	1
Erythroblastes basophiles	11
Erythroblastes polychromatophiles	14 50 %
Erythroblastes orthochromatiques	25
Lymphocytes	1
Monocytes	1 6 %
Plasmocytes	2
Cellules de Türck	2

B.-W. Kahn, Meinicke : négatifs.

Le 27-8-51 : Perfusion de 1.000 cc. suivie d'une réaction fébrile pendant deux jours.

Le 29-8-51 :

Globules rouges : 1.700.000.

Globules blancs : 16.000.

Réticulocytes = 38 %.

Erythrocytométrie : Courbe de Price-Jones à deux clochers, l'un microsphérocytaire, l'autre macrocytaire plus étalé correspondant vraisemblablement aux réticulocytes.

D.m. = 6,6 μ .

E.m. = 3 μ .

v.m. = 106 μ 3.

D/E = 2,2.

Recherche des anticorps.

Auto-agglutination apparaissant dans le sang prélevé à 20 % s'exagérant à 4° et disparaissant par chauffage à 37°, donc **auto-agglutinines froides**.

Test de Coombs direct et indirect + à froid (1/4), négatif à 37°.

Auto- et iso-agglutination en milieu albumineux + à $\frac{1}{2}$ à froid.

Absence d'hémolysines.

La malade reçoit quatre transfusions de G. R. de 500 cc. et l'anémie s'améliore tandis que les anticorps froids ne sont plus retrouvés à l'examen (ne s'agissait-il pas du reste d'agglutinines froides banales ?).

Le 6-9-51 :

Globules rouges : 3.430.000. - Hb = 70 %. - V.G./ = 1,03.

Réticulocytes = 7 %.

Erythrocytométrie :

v.m. = 90,3 μ .

E.m. = 2,75 μ .

D.m. = 6,65 μ .

D/E = 2,45.

Disparition du clocher macrocytaire sur la courbe de Price-Jones.

Test de Coombs à froid : négatif.

Résistance globulaire osmotique : 5,2 - 3,6.

Résumé : Anémie hémolytique aiguë chez une jeune femme aux antécédents tuberculeux dont la mère présente des crises vésiculaires avec ictère. Existence d'anticorps froids, dont la banalité ne permet pas de conclure en faveur de l'anémie hémolytique acquise plutôt qu'en faveur d'une anémie congénitale à révélation tardive.

Amélioration très nette par les transfusions.

OBSERVATION IV.
(Service du Dr Vachon)

Mme G... Antoinette, 64 ans.

Est envoyée le 3-2-53 dans le service du Dr Vachon pour splénomégalie fébrile avec ictère.

Antécédents : Pas d'antécédents hémolytiques familiaux.

Personnellement, la malade aurait été traitée pour « chlorose » à 17 ans.

— A 31 ans, poussée ictérique régressant en moins d'un mois et laissant une légère intolérance aux graisses.

— En 1949, à 60 ans, poussée de **colibacillose urinaire** qui régresse aux sulfamides et à l'auroéomycine, mais se répète en 1951 et en janvier 1953.

Elle est traitée lors de la dernière poussée par sulfamides et auroéomycine qui amènent la rétrocession de la cystite et de la pyurie. L'état général demeure cependant mauvais, il persiste une température à 38-39°, et la malade est adressée par le Prof. Cibert au Prof. Savy qui, devant la constatation de cet état d'anémie splénomégaly fébrile avec subictère, adresse la malade dans le service du Dr Vachon pour mise en observation.

A l'entrée dans le service, le 3-2-1953 :

Malade pâle subictérique, présentant une température à 38-39°.

Splénomégaly de 5 travers de doigt.

Hépatomégaly prédominant sur le lobe gauche.

A l'auscultation cardiaque : souffle anémique.

Globules rouges : 1.740.000. - V.G. = 1,5. - Réticulocytes = 4 %.

Globules blancs : 6.000.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles.	58
Polynucléaires éosinophiles.	2
Lymphocytes	14
Grands lymphocytes	6
Monocytes	20

Le myélogramme montre une **érythroblastose** très importante (54 %) de petite taille.

L'érythrocytométrie révèle une légère microcytose (D. Moy. = 6,6 μ . V.m. = 81 μ^3 .

E.m. = 2,35 μ . D/E = 2,8).

— **Bilirubine indirecte** = 6,6 unités H.V.D.B.

— **Recherche des facteurs hémolytiques :**

Résistance osmotique abaissée (hémolyse totale à 4).

Résistance acide normale.

Résistance mécanique normale.

Recherche des hémolysines et des agglutinines complètes négatives.

Existence d'anticorps chauds incomplets :

Coombs direct + à 1/2.

Agglutination en milieu albumineux +.

Agglutination des G. R. trypsinisés +.

— Le reste des examens est négatif (chimisme gastrique, examen des selles, séro-diagnostic T.A.B., mélitococcique).

Mais la sérologie syphilitique est positive bien que dissociée :

Le 6-2-53 : B.-W. ++, Kahn 0, Meinicke + + + +, + + + +.

Cholestérol 1 gr. 50.

Du 6-2-53 au 1-4-53, la malade est traitée par les extraits hépatiques, vit. B12, et 14 perfusions de 500 cc. de sang conservé. Elle reçoit également pendant la deuxième semaine de février 16 gr. de Terramycine qui ramènent la température à la normale.

Un examen d'urines, le 19-3-53, montre cependant la persistance de colibacilles.

L'anémie est partiellement réparée mais le processus hémolytique persiste :

Globules rouges : 3.530.000.

Bilirubinémie indirecte = 4,8 unités H.V.D.B.

Erythroblastose médullaire = 41 %.

La rate a légèrement diminué de volume.

Du 1-4-53 au 24-5-53, la malade reçoit 4 gr. 675 de **Cortisone** sans autre traitement. Le résultat est excellent :

- a) La rate ne déborde plus que d'un travers de doigt au bout de 15 jours de traitement.
 b) Après 16 jours de traitement, la numération est à 5.320.000 G. R., V.G. = 0,95, tandis que le test de Coombs et l'agglutination en milieu albumineux se négativent.
 c) La bilirubinémie indirecte, enfin, s'abaisse à 1,5 unités.

Le 2-6-53 : Huit jours après arrêt de la Cortisone, **rechute.**

Globules rouges : 3.550.000.
 Rate très augmentée de volume.
 Bilirubinémie indirecte = 5 unités H.V.D.B.
 Urobilinurie ++.
 Erythroblastose médullaire 52 %.
 Coombs ++. Résistance globulaire 5,2 - 2,6.
 Agglutination en milieu albumineux +, et G. R. trypsinisés ++.

Du 7-6-53 au 7-7-53 : Cortisone (buccale) 1 gr. 575.

Le 7-7-53 :

Globules rouges : 4.550.000.
B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

Le test de Nelson étant négatif à plusieurs reprises, depuis le début de l'hospitalisation on conclut à une sérologie faussement positive antérieurement.

Bilirubinémie indirecte = 1 unité H.V.D.B.
 Urobilinurie = traces.

Le 13-7-53 :

Globules rouges : 4.090.000.
 Résistance globulaire = 5,8 - 2,5.

Tous les tests d'agglutination sont à nouveau négatifs sauf celui des G. R. trypsinisés. L'érythroblastose médullaire est normale.

Le 18-2-53 : A la suite d'une émotion violente, **rechute.**

Splénomégalie de 3 travers de doigt, ictère, anémie.
 Globules rouges : 2.800.000. - V.G. = 0,78.

Urines :

Urobilinurie ++.
 Sels et pigments biliaires = 0.

Sang :

Blirubine directe : 11 unités H.V.D.B. ; indirecte : 1 unité.
 Mac Lagan 1,5.
 Hanger +++.
 Cholestérol 1 gr. 60.

$$\text{Protéines sériques} = 51. - \frac{\text{Sérine } 34}{\text{Globuline } 27} = 1,29.$$

Du 22-8-53 au 4-9-53 : Cortisone 150 mmgr. par jour (+ vit. B12 1.000 γ + Fer + extraits hépatiques, et une transfusion de G. R. lavés).

Le 4-9-53 : Globules rouges : 3.000.000. - V.G. = 1,05.

L'ictère disparaît, la rate diminue de volume et le chiffre des G. R. continue à s'élever après arrêt de la Cortisone.

Le 16-9-53 : Globules rouges : 4.300.000. - V.G. = 1,05.

— La malade part chez elle où elle suivra un **traitement discontinu de Cortisone buccale :**

du 17- 9-53 au 2-10-53 : 50 mmgr./jour ;
 du 17-10-53 au 2-11-53 : 50 mmgr./jour ;
 du 15-11-53 au 1-12-53 : 75 mmgr./jour ;
 du 13-12-53 au 28-12-53 : 50 mmgr./jour.

Ce traitement discontinu est bien supporté par la malade dont le chiffre globulaire se maintient :

Le 12-12-53 : Globules rouges : 3.701.000 (12 jours après arrêt de la Cortisone).

Le 18-12-53 : Globules rouges : 3.840.000 (5 jours après reprise du traitement).

— Le test de Coombs est négatif.

— La résistance globulaire est presque normale : Hi = 4,8. Ht = 3,0.

- L'érythroblastose médullaire est à 36 %.
 - L'érythrophorèse du sérum montre un tracé presque normal avec légère élévation des γ globulines.
 - Le seul signe semblant témoigner de la persistance d'une note hémolytique est la bilirubinémie indirecte à 4 unités H.V.D.B.
 - Les mois suivants la Cortisone buccale est continuée à raison de 50 mmgr. par jour, quinze jours par mois. La malade est en excellent état.
- Le 30-4-54 :

Globules rouges : 4.410.000.

Globules blancs : 11.000. - Hb = 100. - V.G. = 1.

Bilirubinémie directe = 0.

totale = 4 unités H.V.D.B.

Tests hépatiques : Mac Lagan 1,3.

Hanger +++.

Ainsi, l'anémie est parfaitement équilibrée malgré la persistance de petits signes d'hémolyse, on augmente la dose quotidienne de Cortisone (75 mmgr.).

Résumé : Anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps chauds incomplets. Traitement par la Cortisone, amélioration clinique et immunologique, mais rechute à l'arrêt du traitement. Nouvelle amélioration persistant depuis un an avec un traitement discontinu.

OBSERVATION V

M. R... Jean, 59 ans (service du Prof. Croizat).

Antécédents : Pas d'antécédents hémolytiques familiaux.

Sa mère et son frère présentent une lithiase rénale.

Dans ses antécédents personnels, on relève : le **paludisme** contracté en 1914 au Maroc; une **néphrite aiguë** en 1920 à la suite de laquelle il a gardé une petite albuminurie. Depuis l'âge de 50 ans des épistaxis, ayant parfois nécessité un tamponnement. Une hypertension artérielle découverte en 1949 et bien tolérée. Enfin, des coliques néphrétiques en mai, juillet et août 1952, avec émission de sable et de calculs.

Début de l'affection actuelle : Au mois d'août 1951 par de l'asthénie, avec subictère.

En novembre 1951, ictère franc, sans décoloration des matières, dyspnée d'effort.

Le 25 décembre 1951, le malade qui malgré la persistance de l'ictère gardait un bon état général, a l'impression de perdre subitement ses forces et s'alite. La température est à 37,5-38°.

Le Prof. Croizat appelé en consultation par le médecin traitant constate une anémie hémolytique grave :

Le 27-12-51 : Globules rouges : 2.700.000.

Le 30-12-51 : Globules rouges : 1.700.000.

Le malade est hospitalisé à la Clinique Sainte-Elisabeth où une série de 14 transfusions ramène le chiffre globulaire aux environs de 3.000.000, au cours du mois d'avril 1952.

Il se repose à la campagne jusqu'au mois de septembre, avec un traitement de vit. B12 et d'extraits de foie.

Il reprend son activité professionnelle jusqu'en novembre 1952 où devant une rechute de l'anémie (2.010.000 G. R.) avec syndrome douloureux thoracique à type d'angor anémique, le Prof. Croizat prescrit de nouvelles transfusions.

Deux transfusions de 1 litre de sang total sont pratiquées.

Le 9-12-52 : Des examens de sang confirment la nature hémolytique de l'anémie, et mettent en évidence l'existence d'**auto-anticorps**.

Bilirubinémie directe = 0.

indirecte = 8 unités H.V.D.B.

Tests hépatiques : Gros 2,9.

Mac Lagan 5.

Hanger ++.

Recherche des anticorps: Absence d'hémolysines et d'anticorps agglutinants complets. Existence d'anticorps chauds incomplets (iso- et auto-agglutinines). Coombs direct + 1/4.

indirect +.

Auto- et iso-agglutination + en milieu plasma-albumineux.

Iso-agglutination des G. R. trypsinisés + +.

Résistance globulaire :

osmotique diminuée : Hi = 6,2 ; Ht = 3,2.

mécanique normale.

acide normale.

Le 9-1-53 : Le malade entre dans le service, il est anémique et subictérique. **Splénomégalie** discrète, débordant d'un travers de doigt. T. A. = 16,5/8,5.

Urines :

Albumine = 0.

Hémosidérine = 0.

Urobiline = 0.

Sels biliaires = 0.

Pigments = 0.

Sang :

Bilirubine totale = 13,5 unités H.V.D.B.

indirecte = 8 unités.

Globules rouges : 2.020.000. - V.G. = 1,1. - Réticulocytes = 15 %.

Globules blancs : 12.000.

Tests hépatiques :

Gros 3,2.

Mac Lagan 5,4.

Hanger + + +.

Sérine

Protéines = 72,5. ————— = 1,54.

Globuline

L'anémie présente des variations :

20-1-54 : Globules rouges : 1.420.000.

23-1-54 : Globules rouges : 2.450.000.

L'indice hémolitique est très augmenté : 7,8.

Urobilinogène urinaire : 4,32 mmgr./24 heures.

Urobilinogène fécal : 721,9 mmgr./24 heures.

L'érythrocytométrie montre des caractéristiques globulaires normales : V.m. = 103 μ^3 .

D.m. = 7,6 μ . E.m. = 2,2 μ . D/E = 3,4.

Mais la courbe de Price-Jones est diphasique avec un clocher à 7 μ , et un clocher macrocytaire à 8 μ .

Le 28-1-53 : Myélogramme :

Myéloblastes	1,5	
Promyélo. neutro.	12	
Myélo. neutro.	17	56 %
Métamyélo. n.	11	
Poly. neutro.	16	
Myélo. éosino.	3,5	
Proérythroblastes	5,5	
Erythro. Baso.	19	35,5 %
Erythro. polychr.	7	
Erythro. orthochr.	4	
Moyens mono.	1,5	

— Devant l'existence de cette anémie hémolytique avec ictère mixte, le malade est mis dès le 15-1-53 à l'**A.C.T.H.**, 25 mmgr. par jour pendant 5 jours, puis 50 mmgr. pendant 10 jours, puis 75 pendant 7 jours, et enfin 100 mmgr. par jour pendant 10 jours, soit 2.150 mmgr. en tout. A ce moment, l'état général du malade est excellent, son ictère a régressé et il ne présente plus de bilirubine directe dans le sang.

Le chiffre globulaire demeure cependant à 2.300.000, mais les transfusions ont été abandonnées depuis un mois.

On laisse partir le malade avec un traitement de 100 mmgr. d'A.C.T.H. par jour pendant 10 jours.

Il est revu trois semaines plus tard avec un taux globulaire très amélioré (3.340.000 G. R.).

— Début avril, malgré un état globulaire satisfaisant, le malade présente une nouvelle poussée d'ictère additionné avec un foie débordant de 2 travers de doigt.

Urines :

Pigments = 0.

Sels biliaires = 0.

Hémoglobine = 0.

Urobiline = +.

Sang :

Cholestérol = 1 gr. 10.

Phosphatases alcalines = 17,2 unités Roberts.

Protéines 57 % S/G = 1,19.

Gros 1,4.

Mac Lagan 7,1.

Hanger + + + +.

— Persistance d'anticorps hémolytiques avec un test de Coombs + à 1/64 et une résistance osmotique abaissée (5,2-2,8).

— Au cours du mois d'avril l'ictère s'aggrave sans que le taux globulaire en soit affecté.

La bilirubinémie directe augmente :

Bilirubinémie totale = 39 unités H.V.D.B.

indirecte = 5 unités H.V.D.B.

— En mai, l'ictère s'atténue :

Bilirubinémie totale = 25 unités H.V.D.B.

indirecte = 6,5 unités.

— Le 12-6-53, le malade a presque totalement déjàuni, il se sent très bien et part en vacances.

Au cours de l'été, le malade fait une nouvelle poussée d'ictère d'une durée de trois semaines. Puis son état s'améliore progressivement.

— En septembre 1953 : Globules rouges : 4.170.000.

— En février 1954 : Globules rouges : 4.000.000.

Le 5 mai 1954, le malade est revu en excellent état, il ne présente aucun signe clinique d'anémie et n'a plus de subictère, ses tests d'hémolyse sont négatifs, y compris le test de Coombs et les G. R. trypsinés. G. R. = 5.000.000.

Résumé : Anémie émolitique acquise avec auto-anticorps chauds incomplets, traités avec succès par l'A.C.T.H. Guérison avec négativation des tests immunologiques un an plus tard.

OBSERVATION VI

M. B... Célestin, 60 ans.

Est envoyé le 27-1-53 au Dr Chassagnon.

Antécédents : On ne relève aucun antécédent hémolytique familial.

Le malade, qui est père de deux enfants en bonne santé, présente seulement un passé bronchitique ancien.

Début de l'affection actuelle : L'affection semble débiter en juin 1952 par asthénie, petits troubles dyspeptiques, dyspnée d'effort, œdèmes malléolaires.

— Les clichés radiographiques de l'estomac sont négatifs, et un traitement par les extraits de foie correspond à une amélioration passagère.

— En novembre 1952, le malade est montré au Dr Chassagnon, qui constate :

— une **anémie** importante réagissant mal à l'hépatothérapie et s'accompagnant de poussées de **subictère**.

— de petits **troubles cardiaques** de type myocardite sénile, que le traitement digitalique et diurétique amende rapidement.

A l'entrée, dans le service du Dr Lagèze, le 27-1-53, on se trouve en présence d'un malade pâle, dyspnéique, sans glossite, ni température, présentant une **hépatomégalie** débordant de 2 ou 3 travers de doigt, sans splénomégalie nettement palpable.

Globules rouges : 1.750.000. - Hb = 65 %. - V.G. = 1,7.

Globules blancs : 11.300 (formule normale).

Chimisme gastrique normal.

Bilirubinémie directe : légèrement positive.

indirecte : 5 unités H.V.D.B.

Urines : Urobiline ++.

Sels biliaires 0.

Pigments 0.

Résistance globulaire (diminuée) : Hi = 5,16. Ht = 4,11.

B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

Tests hépatiques : Gros 2,3.

Mac Lagan 4,5.

Hanger +++.

Myélogramme : Erythroblastose, éosinophilie, plasmocytose.

Myélocytes neutro.	5	
Métamyélo. neutro.	18	38 %
Poly. neutro.	15	
Promyélo. éosino.	1	
Myélo. éosino.	3	5 %
Poly. éosino.	1	
Proérythroblastos	1	
Erythro. baso.	15	43 %
Erythro. polychr.	12	
Erythro. ortho.	15	
Lymphoblastes	2	
Lymphocytes	6	
Monocytes	4	18 %
Cell. endoth.	2	
Plasmocytes	4	

— Les examens du tractus digestif sont négatifs.

Le 16-2-53 :

Globules rouges : 2.200.000. - Hb = 4,9. - V.G. = 1,16.

Globules blancs : 9.400. - Réticulocytes = 3 %.

Le 27-2-53 : Recherche des facteurs hémolytiques (Centre de Transfusion).

Globulaires :

Résistance osmotique (diminuée) : Hi = 7. Ht = 3,8.

Résistance mécanique diminuée.

Résistance à l'acidité normale.

Anticorps :

Absence d'agglutinines complètes à froid et à chaud.

Existence d'**auto- et iso-anticorps incomplets** actifs à chaud, mis en évidence par le milieu sérum-albumine, le test de Coombs et les G. R. trypsinisés.

Absence d'hémolysines.

Le malade est mis, dès le 16-2-53 jusqu'au 5-3-53, à 50 mmgr. d'**A.C.T.H.** par jour, soit 850 mmgr. en tout et aux perfusions de sang total isogroupe-isotherme.

La première transfusion, le 17-2-53, est suivie d'une poussée hémolytique. Trois autres transfusions de 300 cc. sont bien supportées.

Le 21-2-53 : Globules rouges : 2.100.000.

Le 27-2-53 : Globules rouges : 2.880.000.

Le malade part chez lui. Plusieurs transfusions de G. R. lavés sont pratiquées à Clermont-Ferrand dans les mois qui suivent et grâce à ce traitement il est en excellente santé en juillet 1953.

En mai 1954, on apprend que le malade, qui a abandonné son traitement, et ne s'est plus fait suivre, présente à nouveau depuis le début de l'année un état d'anémie progressive pour lequel il va revenir à l'hôpital.

Résumé : Anémie hémolytique acquise idiopathique avec auto-anticorps incomplets, peu améliorée par un traitement bref d'A.C.T.H. Heureux effet des transfusions de G. R. Rechute.

OBSERVATION VII

Ch... Jean-Jacques, 4 ans.

Est admis le 4-2-1952 dans le service du Prof. Croizat pour anémie aiguë.

Antécédents : On ne note pas d'antécédents particuliers personnels ou familiaux.

Début de l'affection actuelle : Le 15-1-52, brutalement, par une température à plus de 39°, avec pâleur intense, agitation, douleurs lombaires, toux légère. Anémie à 900.000 G. R. Bref, crise de déglobulisation « en coup d'archet » du type Lederer-Brill.

Le 16-1-52 : Globules rouges : 690.000.

Des transfusions sont pratiquées qui font remonter le taux des globules rouges.

Le 21-1-52 :

Globules rouges : 2.580.000.

Globules blancs : 20.000. Formule sensiblement normale en dehors d'une énorme érythroblastose périphérique (118 érythroblastes pour 100 éléments blancs).

Le 1-2-52 : Globules rouges : 1.690.000. - V.G. = 1,1. Anisocytose très marquée. 10 % d'érythroblastes dans le sang.

A l'entrée dans le service, le 4-2-52, malade pâle et subictérique présentant une **splénomégalie** débordant les fausses côtes de 2 à 3 travers de doigt.

Le 5-2-52 :

Globules rouges : 1.800.000. - Hb 36 %. - V.G. = 1.

Globules blancs : 22.000.

Poly. neutro.	48
Poly. éosino.	3
	— 51 %
Erythroblastes	0,4
Globules rouges nucléés.	4
	— 4,4 %
Lymphocytes	21
Moyens mono.	21
Grands mono.	6
	— 48 %

Erythrocytométrie : Courbe de Price-Jones diphasique avec un clocher microcytaire à 6 μ , et un clocher macrocytaire à 7 μ 5-9 μ en rapport avec l'érythroblastose et la réticulocytose élevée.

Volume moyen = 109 μ^3 .

Diam. moy. 7,03 μ .

Epaisseur moyenne 2,8 μ .

Ind. de sphér. 2,5.

Myélogramme :

Promyélo. neutro.	2
Myélo. neutro.	11
Métamyélo. neutro.	10
Poly. neutro.	25
	Série neutrophile : — 48 %
Série lymphomonocytaire : 6 %.	
Proérythro.	1
E. baso.	10

E. polych. 5
E. ortho. 30
Série érythroblastique : — 46 %

(Type ferriprive.)

Le 6-2-52 : Etude des tests d'hémolyse :

Bilirubine directe = 0.
indirecte = 4,8 unités H.V.D.B.

Réticulocytes = 50 %.

Résistance globulaire : Hi = 5,4. Ht = 3,8 (diminuée).

Existence d'anticorps incomplets fixés sur les G. R., mise en évidence par un test de Coombs direct + à 1/256.

Existence d'auto-agglutinines froides complètes à un taux très bas (1/16) (sans valeur pathologique).

Absence d'hémolysines dans le sérum.

— Début d'hémolyse à l'étuve (Caroli) à la trentième heure.

Le 7-2-52 : Transfusion de 850 cc. de sang complet.

Le 8-2-52 : Tests hépatiques :

Gros = 2 unités.
Mac Lagan 3.
Hanger +.
Fibrine 2 gr. 09.
Prothrombine 120 %.

B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

Le 11-2-52 : Splénoigramme (Dr Revol), riche, sensiblement normal. L'enfant reçoit une nouvelle perfusion de sang de 1 litre. Le bilan de coagulation est normal, on décide la splénectomie.

Globules rouges : 1.300.000.
Globules blancs : 19.600.

Le 12-2-52 : Splénectomie (Dr P. Marion, Service du Prof. Santy). Rate très dure de 11 cm. 5, poids 200 grammes. A l'examen manométrique, légère hypertension portale. Absence d'imprégnation de la branche gauche de la veine porte.

Le 14-2-52 : Examen histo-pathologique (Dr Plauchu) :

Foie : légèrement cirrhotique, pas de stéatose.

Rate : très congestive, bourrée d'érythroblastes, pas de fibro-adénie.

Les suites opératoires sont bonnes, l'enfant reçoit encore une transfusion de 1 litre de sang et le taux de ses G. R. se maintient à 3.700.000 du 18-2-52 au 1-3-52.

Mais le 5-3-52, à la suite de l'apparition d'une **phlébite** de la jambe gauche, température à 40°, vomissements et chute globulaire à 1.500.000. Gros foie.

Des transfusions de **sang hépariné** sont pratiquées (1 l. 800) et l'anémie se répare :

Le 15-3-52 :

Globules rouges : 3.500.000.
Globules blancs : 30.600.

Cependant, l'examen du sang montre la **persistance d'anticorps** fixés sur les G. R. avec un test de Coombs direct + à 1/256 le 10-3. Le test de Coombs indirect est toujours négatif.

Le 16-3-52 : Le **myélogramme** montre une moelle riche avec amas de noyaux réticulaires intriqués et d'innombrables érythroblastes ferriprives. Infiltration pigmentaire importante et très nombreux amas de plaquettes.

Du 16 au 26-3-52 : Trois transfusions de 300 cc. de G. R. lavés sont pratiquées. La phlébite a complètement rétrogradé et l'anémie se répare.

Le 21, le test de Coombs direct n'est plus positif qu'au 1/8.

Le 25-3-52 : Globules rouges : 3.970.000.

Depuis le 21-3-52, le malade est à l'**A.C.T.H.** (10 mmgr. par 24 heures, puis 25 mmgr.).

Le 28-3-52 : L'état étant satisfaisant, l'enfant est emmené par ses parents, l'**A.C.T.H.** sera continué par le médecin traitant.

Le **2-4-52 :** L'enfant est ramené dans un état grave.

Il a reçu en tout 180 mmgr. d'**A.C.T.H.**, et malgré ce traitement a présenté une rechute.

Globules rouges : 2.080.000 ; Hb = 24 % ; V.G. = 0,6.

Globules blancs : 48.400.

L'exitus survient rapidement.

Résumé : Anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps chauds incomplets, accompagnée d'une réaction leucémoïde, et d'évolution fatale malgré la splénectomie.

OBSERVATION VIII

Sœur Raph. J., 62 ans.

Entrée le 2-2-1952 dans le service du Prof. Croizat.

Antécédents : A toujours accusé de petits signes d'insuffisance hépatique. Aucun antécédent familial notable.

Début de l'affection : Au cours de l'année 1949 par des crises douloureuses de l'hypochondre droit suivies chaque fois d'une poussée ictérique transitoire, sur un fond continu de lassitude avec dyspnée d'effort.

Mai 1951 : congestion pulmonaire bilatérale.

Juillet 1951 : **Cholécystectomie** (Dr Roman, Annecy) qui montre l'existence de petits calculs et de boue biliaire dans la vésicule. Dans les suites opératoires découverte d'une **anémie à 2.080.000 G. R.**, qui s'aggrave progressivement au cours des mois qui suivent.

Novembre 1951 : Hospitalisation dans le service du Dr Didier-Laurent à Annecy, dans un état d'anémie aiguë :

Globules rouges : 580.000.

Globules blancs : 3.800.

Gros foie débordant de 2 travers de doigt.

Grosse rate débordant les fausses côtes de 4 travers de doigt.

On pense à une anémie hémolytique et en plus d'un traitement par vit. B12, extraits de foie, la malade reçoit du 9-12-51 au 15-12-51, quatre transfusions de sang complet qui sont bien supportées, mais ne permettent pas de relever l'anémie au-dessus de 990.000 G. R.

La constatation d'un taux très élevé d'agglutinines froides fait alors suspendre les transfusions.

Le 10-1-52, le Dr Revol voit la malade, confirme le diagnostic et fait pratiquer une série d'examens :

Globules rouges : 926.000.

Globules blancs : 4.800.

V.G. = 1,5.

Hb/gramme = 4,80.

Réticulocytes = 17 %.

Erythrocytométrie :

Diam. moy. = 6,8 μ .

Vol. moy. = 101 μ^3 .

Ep. moy. = 2,7 μ .

Indice de sphéricité (D/E) = 2,5.

Formule :

Poly. neutro.	54
Lympho.	15
M. mono.	12
Mono.	14
Myélo. neutro.	2
Métamyélo.	1
Plasmocytes	1
Lymphoplasmocyte	1

Myélogramme : Moelle très pauvre avec 16 % d'éléments de la lignée érythroblastique.

— Existence dans le sérum d'**agglutinines froides** de type complet (nécessitant de prélever le sang à 37°, pour éviter l'agglutination spontanée) actives au titre de 1/256.000 pour les auto-agglutinines - 1/64.000 pour les iso-agglutinines.

— Existence d'anticorps chauds incomplets :

Test de Coombs direct ++.

Test de Coombs indirect +.

Du 19 au 31-1-1952, la malade reçoit cinq transfusions isothermes de 450 cc. qui sont bien supportées, puis est envoyée dans le service du Prof. Croizat.

A l'entrée dans le service, le 2-2-1952, malade à la fois ictérique et très pâle présentant une splénomégalie débordant les fausses côtes d'un travers de doigt et un foie dur et douloureux débordant les fausses côtes d'autant.

Petit souffle anémique à l'auscultation. T. A. = 10 1/2/6.

Globules rouges : 1.560.000. - Hb/gr. = 3,68. - V.G. = 0,76.

Globules blancs : 5.800.

Erythrocytométrie :

Vol. moy. = 93 μ^3 . - Ep. moy. = 2,7 μ .

Diam. moy. = 6,64 μ . - Ind. de sphér. = 2,4.

Tests hépatiques :

Prothrombine = 27 %.

Fibrine pondérale = 3 gr. 66.

Protéines totales = 61 gr.

Sérine 35

———— = — = 1,77.

Globuline 22

Cholestérol = 1 gr. 10.

Hanger +, Gros +, Mac Lagan = 0,8.

Bilirubine directe = 0.

B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

Le 6-2-52 : Tests d'hémolyse : Bilirubine indirecte = 5,8 unités H.V.D.B.

Résistance globulaire :

Osmotique Hi = 5,8. Ht = 4 (diminuée).

Mécanique = très diminuée.

Acide = légèrement diminuée.

Examen du sérum :

Persistance des agglutinines froides.

Absence d'anticorps chauds complets.

Existence d'anticorps chauds de type incomplet mis en évidence par le test de Coombs + au 1/2 (direct et indirect) et l'auto- et iso-agglutination + en milieu plasma-albumine.

— La recherche des **hémolysines** selon la technique d'Heilmeyer et de Mackenzie est positive dans les tubes portés aux deux températures.

Le temps d'hémolyse à l'étuve est raccourci (++ à la vingt-quatrième heure).

Du 3 au 9-2-1952, la malade reçoit 4 transfusions de 500 cc.

Le 13-2-1952 :

Globules rouges : 2.140.000. - V.G. = 0,9.

Globules blancs : 7.600.

Myélogramme = 16 % d'érythroblastes.

Du 13 au 16-2-52 : Trois perfusions de sang de 500 cc.

A partir du 17-2-52, la malade présente un épisode d'allure infectieuse avec température à 39°, que l'on traite par Pénicilline-Streptomycine et qui s'accompagne d'une rechute de l'anémie.

Le 19-2-52 : Les examens montrent la persistance d'anticorps froids complets et d'anticorps chauds de type incomplet avec un test de Coombs direct + à 1/64 et indirect +. Recherche des hémolysines positive après passage à 0° puis 37°.

Le 29-2-52 :

Globules rouges : 1.135.000. - V.G. = 0,65.

Globules blancs : 5.100.

Ponction-biopsie hépatique (Dr Loisy). Intenses dilatations capillaires où se trouvent des cellules de Küpfer très hypertrophiées. Toutes les cellules parenchymateuses sont bourrées de pigments visibles aux colorations simples. En aucun point, on n'a rencontré d'aspect inflammatoire, cirrhotique ou cancéreux.

Le 4-3-52 : Malgré les transfusions, la malade dont la température persiste en dépit des antibiotiques ne répare pas son anémie, son état s'aggravant constamment, elle est ramenée à Annecy par sa famille et le décès survient rapidement.

Résumé : Anémie hémolytique grave avec auto-anticorps découverte chez une femme de 61 ans à l'occasion d'une lithiase vésiculaire pigmentaire, évolution fatale en huit mois malgré les transfusions.

OBSERVATION IX

(MM. Croizat (P.), Clavel (Ch.) et Guichard (A.), Soc. Méd. des Hôp.
de Lyon, Séance du 3-5-1954)

Mme P..., 38 ans.

Est envoyée le 23 mai 1952 au Dr Guichard pour anémie aiguë.

Antécédents : Aucun antécédent hémolytique familial.

Personnellement, la malade a présenté un ictère passager dans l'enfance. Grossesse en 1946 suivie d'une **infection utérine post-puerpérale** ayant duré deux mois avec température élevée.

Le début de l'affection est difficile à préciser, depuis cette infection utérine, la malade est restée pâle, et sujette à de l'asthénie, à des malaises, à des lipothymies.

En août-septembre 1947, à l'occasion d'une diarrhée aiguë fébrile (sans parasites dans les selles) qui atteignit aussi son fils, son médecin traitant de Marrakech constate une **anémie à 1.500.000 G. R.** et une **splénomégalie importante**. Un traitement par extrait de foie, acide folique, transfusions, ramène le chiffre globulaire à 4.500.000.

— De 1947 à 1951, la malade garde une splénomégalie importante et douloureuse ; malgré un traitement par vit. B12 + ac. folique l'état général reste mauvais.

— En avril 1952, à l'occasion d'une contrariété familiale, rechute de l'anémie.

Le 12 mai 1952 :

Globules rouges : 1.550.000. - Hb = 43 %. - V.G. = 1,3.

Globules blancs : 6.400 (formule normale).

Le **myélogramme**, normal par ailleurs, montrait 55 % d'érythroblastes normocytaires et 18 % de mégalo blasts.

A l'entrée à la Clinique de la Salette, le 23 mai 1952, la malade se présente avec une **anémie**, un **ictère**, et une **splénomégalie** débordant les fausses côtes de 5 travers de doigt, dont les examens établissent rapidement la nature hémolytique.

Globules rouges : 1.850.000. - Hb 50 %.

Globules blancs : 5.400.

Plaquettes 470.000.

— Le chimisme gastrique est anachlorhydrique.

L'examen du fond d'œil montre l'existence d'hémorragies rétinienues.

— Les examens font la preuve de l'hémolyse :

Réticulocytose sanguine = 50 %.

Examen des urines :

Urobilinurie + + +.

Présence d'hémoglobine par moment.

Sels et pigments biliaires +.

Bilirubinémie directe : 8 mmgr. ou 1,6 unités H.V.D.B.

indirecte : 66 mmgr. ou 13,2 unités H.V.D.B.

La recherche des anticorps, le 27-2-52, montre l'existence d'auto- et d'iso-anticorps agglutinants complets et incomplets actifs à 5 et à 37°.

— Auto- et iso-anticorps complets (recherchés en milieu salin) + à 1/2 à 5 et 37°.

— Auto- et iso-anticorps incomplets (en milieu albumineux) + à 1/2 à 5° et à 1/4 à 37°.

Test de Coombs direct + à 1/8 à 22°.

Absence d'hémolysines.

Résistance mécanique et acide des G. R. : normale.

— La courbe de Price-Jones est étalée avec un contingent macrocytaire important. Diamètre moyen = $7,37 \mu$.

— L'électrophorèse montre une augmentation légère des albuminées à 68,9 et de la globuline α à 13,5, un effondrement des globulines β à 7,7 et γ à 9,9.

La splénectomie est décidée.

— **Traitement pré-opératoire** : du 23 mai au 9 juin 1952 : vit. B12, extraits hépatiques - Fer - et 5 transfusions de G. R. lavés (4 litres en tout) administrés à 37°.

Malgré les précautions prises, certaines de ces transfusions furent mal supportées, et le taux des G. R. demeura entre 700.000 et 2.000.000.

Le 8-7-52 : Globules rouges : 1.100.000. Ictère.

— La splénectomie est pratiquée le 9-6-52 (Dr Clavel-Jouffre). Il existe une péri-splénite importante, on enlève une rate accessoire et une volumineuse rate dure crénelée de 850 grammes. En même temps, on pratique une transfusion post-opératoire de 21.500 de G. R. lavés à 37°.

— L'examen histologique de la rate (Prof. Agrégé Guichard) (W. 3.747) montre les lésions typiques de la rate hémolytique avec très discrète note érythroblastique myéloïde de deuxième plan. Les corpuscules lymphoïdes sont raréfiés en nombre, ils présentent une artère centrale à paroi épaissie. Très souvent les lymphocytes sont diminués en nombre et il existe un aspect de réticulose à cellules claires des corpuscules lymphoïdes. Aucune fibrose de la rate.

La lésion majeure est représentée par une congestion vasculaire sanguine de la totalité des sinus veineux et étendue même aux cordons de Billroth qui semblent disparaître. On aperçoit, en effet, des alvéoles complètement remplis de G. R., quelques-uns de ces alvéoles correspondent aux sinus veineux; sans aucune figure d'endothéliose; les autres, contigus aux précédents représentent les cordons de Billroth hémorragiques envahis par les G. R. et à l'intérieur de ces cordons on aperçoit par places des cellules réticulaires hyperplasiques, sans aucune figure macrophagique, ni d'imprégnation biliaire.

Il existe enfin une très légère note myéloïde : érythroblastes à noyaux denses et hyperchromatiques disséminés sous forme de plages exsudatives ou de nodules de grosses cellules, à protoplasme basophile, correspondant à des myélocytes entourés de quelques érythroblastes. Ces nodules myéloïdes dans lesquels nous n'avons vu aucun mégacaryocyte sont quelquefois rencontrés à la périphérie des corpuscules lymphoïdes, quelquefois entre les cloisons fibreuses de la rate.

En quelques points seulement ont été aperçus de très rares cellules géantes, correspondant soit à des mégacaryocytes, soit à des macrophages symplastiques.

Suites opératoires.

L'opération est très bien supportée et est suivie d'une amélioration clinique considérable, l'ictère disparaît, l'anémie est remontée de 1.100.000 à 4.000.000 au lendemain de l'intervention (au cours de laquelle la malade a reçu 2 l. 500 de G. R.), et est à 3.000.000 le surlendemain. Le test de Coombs direct est + à 1/4 au troisième jour des suites.

— Jusqu'au cinquième jour l'état globulaire se maintient sans transfusions (B-12, extraits de foie, ac. folique, anti-infectieux). Mais au cinquième jour, **rechute de l'hémolyse** : G. R. = 1.500.000, on est alors contraint de reprendre les perfusions de G. R. lavés isothermes dont la malade reçoit 7 l. 500 du 14 juin au 13 juillet et on continue le traitement anti-infectieux. Le test de Coombs est + à 1/64 le 27 juin.

Au cours de la même période sont apparues des **manifestations phlébitiques** (phlébite de la jambe droite, du bras gauche) et deux infarctus pulmonaires.

Le 13 juillet, après une amélioration transitoire de l'état globulaire l'état est très grave. Prostration, délire, ictère, anémie à 1.200.000. On met la malade à l'A.C.T.H.

Le traitement par l'A.C.T.H. est pratiqué du 13 juillet au 13 août en association avec le traitement anti-infectieux. La malade en reçoit 1.050 mmgr. en tout (25 mmgr./jour, puis 50, puis 100, puis 50 mmgr. tous les deux ou trois jours).

Ce traitement amène une amélioration des symptômes et du cours de la maladie : la température diminue mais reste subfébrile, l'état général s'améliore. L'anémie s'amende, atteignant le taux de 3.000.000 le 22 juillet, mais cette amélioration est en grande partie fonction des perfusions, que l'on continue à raison de 1 l. 500 de G. R. lavés le 29 juillet, le 6 et le 11 août. Dès que l'on arrête les perfusions l'anémie rechute rapide-

ment : par ailleurs, le test de Coombs est de plus en plus positif (1/4 le 12 juin, 1/64 le 27 juin, 1/128 le 30 juillet).

On remplace l'A.C.T.H. par la Cortisone.

Le traitement par la Cortisone est pratiqué du 13 août au 18 septembre, à raison de 100 mmgr. par jour pendant 3 jours, puis tous les deux jours pendant 20 jours, puis une fois par semaine pendant 15 jours soit 1.500 mmgr. en tout.

On peut penser que les heureux résultats de ce traitement ont été préparés par l'A.C.T.H., car dès la deuxième injection de Cortisone on peut cesser les transfusions. D'autre part, l'état général s'améliore, la température devient normale et la numération passe de 2.450.000 le 9-8-52 à 3.400.000 le 19-8-52 et 4.800.000 le 4 et le 8-9-52.

Le 8 septembre, courbe de Price-Jones sensiblement normale. D. moy. = 7,28 μ .

Le 13 septembre 1952, le test de Coombs est + à 1/8.

Le 18 septembre, la malade en excellente santé reprend l'avion pour Marrakech.

— En janvier 1954, 15 mois plus tard, on apprend que la guérison s'est parfaitement maintenue.

Résumé : Apparition, à l'occasion d'un épisode intestinal, un an après une grossesse compliquée d'infection grave, d'une anémie hémolytique aiguë avec auto-anticorps, rebelle au traitement anti-anémique. Amélioration transitoire par la splénectomie, mais nécessitant des perfusions répétées, amélioration des symptômes par l'A.C.T.H. mais nécessité de continuer les transfusions, guérison complète par la Cortisone, persistant 15 mois plus tard.

OBSERVATION X

Mme C... Marguerite, 53 ans.

Est envoyée, le 10-1-54, dans le service du Prof. Croizat pour anémie avec subictère et splénomégalie.

Antécédents : Pas d'antécédents hémolytiques familiaux.

Ménopause sans incidents à 46 ans.

Début de l'affection actuelle : Début de l'année 1953 par pâleur, asthénie, dyspnée d'effort.

En octobre, une numération montre une anémie à 2.500.000 G. R. qui n'est pas améliorée par un traitement de deux mois et demi par extraits hépatiques, vit. B12.

Le 20-11-53 :

Globules rouges : 2.380.000. - Hb. 60 %. - V.G. = 1,23.

Globules blancs : 5.000. Formule normale mais 8 % de G. R. nucléés.

Anisocytose, polychromatophilie, grandes hématies.

Résistance globulaire : normale.

Le myélogramme (Dr Trévoux, Dr Morel) ne permet pas de trancher entre Biermer traité et anémie hémolytique.

La malade est mise à la vit. B12 1.000 γ jusqu'au 28-12-53.

Il existe à ce moment une splénomégalie nette, un léger subictère et devant l'échec du traitement le Dr Sifoite envoie la malade au Prof. Croizat, avec le diagnostic d'anémie hémolytique.

Le 28-12-53 :

Globules rouges : 2.500.000. - V.G. = 1,12. - Réticulocytes = 40-50 %.

Anisocytose, polychromatophilie, existence d'éléments microcytaires et macrocytaires.

G. R. N. 17 %, érythroblastes polychromatophiles = 10 % dans le sang périphérique.

A l'entrée dans le service du Prof. Croizat, le 10-1-54 :

Ictère léger, pâleur.

Splénomégalie de 1 travers de doigt.

Hépatomégalie débordant d'un travers de doigt également.

Souffle anémique à l'auscultation.

T. A. = 15/6.

Globules rouges : 1.960.000.
 Globules blancs : 18.200.
 V. G. = 1,13.
 P. N. = 58.
 P. E. = 6.
 P. B. = 1.
 L. = 10.
 M. M. = 17.
 G. M. = 8.
 G. R. N. = 31.
 Réticulocytes 18 %.

Courbe de Price-Jones nettement diphasique avec un contingent microcytaire et un contingent macrocytaire (un clocher à $6 \mu 5$ et un clocher à $8 \mu 5$).

— **Fer sérique** = 136 γ .

Bilirubinémie directe : 0.
 indirecte : 8 unités H.V.D.B.

Examen des urines :

Urobiline ++.
 Hémoglobine 0.
 Sels et pigments biliaires : 0.

Myélogramme :

Myélo. neutro.	9	
Métamyélo. neutro.	9	28 %
Poly. neutro.	10	
Myélo. éosino.	1	
Proérythroblaste	1	
Erythro. baso.	17	72 %
Erythro. polychr.	35	
Erythro. orthochr.	19	

B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

Cholestérol = 1 gr. 60.

Tests hépatiques :

Gros 2,2.
 Mac Lagan 6,5.
 Hanger 0.

Protéines sanguines = 63 o/oo. $\frac{\text{Sérine} \cdot 86}{\text{Globuline} \cdot 27} = \frac{86}{27} = 1,3.$

Electrophorèse du sérum : abaissement des globulines α et β , γ -globulines normales.

Recherche des facteurs hémolytiques :

— Résistance globulaire :

Osmotique : $H_i = 6,8$, $H_t = 2,6$ (nettement diminuée).
 Mécanique : normale.
 Acide : légèrement diminuée.

Absence d'agglutinines complètes et d'hémolysines.

Présence d'auto-agglutinines ++ à chaud en milieu albumineux.

Test de Coombs direct +.

Devant l'existence de cette anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps chauds incomplets la malade est mise à la **Cortisone** (2.650 mmgr. en tout) du 12 janvier au 4 février 1954 (50 mmgr. puis 100 mmgr. pendant 2 jours, 150 mmgr. pendant 12 jours, 100 mmgr. 5 jours, 50 mmgr. 2 jours) en même temps elle reçoit 6 perfusions de 500 cc. de sang complet au cours de cette période.

Avec ce traitement, on assiste à une amélioration de l'état globulaire :

Le 20-1-54 : Globules rouges : 2.590.000. - Hb = 56 %. - V.G. = 1,1.

Le 26-1-54 : Globules rouges : 2.870.000. - Hb = 65 %. - V.G. = 1,14.

Le 3-2-54 : Globules rouges : 2.930.000. - Hb = 68 %. - V.G. = 1,17.

La rate a diminué de volume.

Mais il persiste des signes d'hémolyse :

Le 4-2-54 :

Bilirubinémie totale : 4,5 unités H.V.D.B.

Urobilinurie : ++.

Courbe de Price-Jones, comportant toujours un fort contingent macrocytaire et un clocher microcytaire à 6 μ .

Volume moyen = 110 μ^3 .

Diam. moyen = 7 μ .

— Après l'arrêt de la Cortisone on constate une légère baisse du taux des G. R.
Le 15-2-54 : G. R. = 2.540.000.

Quatre perfusions de 500 cc. sont pratiquées.

Le 1-3-54 : G. R. : 3.300.000.

Devant le résultat insuffisant de la Cortisone on décide la splénectomie.

Là 4-3-54 : Splénectomie (Dr Marion, service du Prof. Santy). Splénectomie d'une rate dure, contractée, de 20 centimètres de long, non adhérente. Biopsie hépatique.

Examen anatomo-pathologique (Dr Potton). Y 1505.

Rate : Enorme congestion de la pulpe rouge (effaçant presque complètement les cordons de Billroth) qui est gorgée de G. R.

La pulpe blanche est réduite à quelques îlots de faible dimension, parfois même gagnés par l'infiltration hématique sans aucune lésion évoquant la fibradénie. Aucun dépôt pigmentaire, pas de figure de macrophagie.

(Le réactif de Pearls révèle une surcharge pigmentaire assez modérée, mais diffuse siégeant uniquement dans la pulpe rouge sous forme de grains extrêmement ténus ou de petites flaqes homogènes.)

Foie : Légère sclérose et importante réaction inflammatoire des espaces portes sans évolution extensive, ni néocanalicules. Légère dilatation vasculaire portale, intéressant parfois les sinusoides dans lesquels existent notamment d'indiscutables érythroblastes. Légère réaction kupférienne avec hypertrophie des cellules mais sans image de phagocytose.

Suites opératoires : A la suite de l'intervention, réaction hémolytique avec subictère pendant 3 jours.

Néanmoins, les G. R. se maintiennent autour de 3.000.000.

Le 31-3-54 : G. R. : 2.520.000.

Par ailleurs, il persiste des stigmates d'hémolyse :

Urobilinurie ++.

Myélogramme : érythroblastose à 59 %.

Enfin, la **recherche des facteurs hémolytiques** montre, le 1-4-54 : la persistance d'auto-anticorps chauds de type incomplet avec une résistance osmotique diminuée : $H_i = 6,8$. $H_t = 3,8$.

La malade reçoit 3 perfusions de 500 cc. de sang total très bien supportées.

Le 10-4-54 : G. R. : 5.040.000. - V.G. = 1.

Le 15-4-54 : G. R. : 4.260.000. - V.G. = ,094.

Donc, un élément hémolytique persiste après splénectomie, mais il est atténué et les transfusions s'avèrent beaucoup plus efficaces. Un traitement complémentaire à la Cortisone sera nécessaire.

Résumé : Anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps incomplets chauds, échec de l'hépatothérapie et de la vit. B12. Amélioration par la Cortisone et les transfusions associées. Succès partiel de la splénectomie.

OBSERVATION XI

Mme C... Marie-Louise, 55 ans.
Envoyée, le 24-11-53, dans le service du Prof. Croizat pour anémie avec ictère et splénomégalie.

Antécédents : Pas d'antécédents hémolytiques familiaux.

Ménopausée à 51 ans, la malade s'est toujours bien portée.

L'affection actuelle semble avoir débuté en juillet 1953 par asthénie et pâleur progressive.

Le 7-8-53 :

Globules rouges : 1.940.000. - V.G. = 0,82. - Anisocytose.

Globules blancs : 5.300. Formule normale.

Le 21-8-53 (après 2 transfusions de 150 et 200 cc. de sang frais) : G. R. : 2.450.000.

Le 30-10-53 : G. R. : 3.450.000.

Le 10-11-53 : Nouvelle poussée anémique, avec apparition brutale d'un ictère cutanéomuqueux, d'une température à 39-40° et d'une grande asthénie.

Découverte d'une **splénomégalie**.

Le 19-11-53 :

Globules rouges : 1.760.000. - V.G. = 1,02.

Globules blancs : 7.650. - 4,5 % d'érythroblastes dans le sang.

Myélogramme : normal avec 23 % d'éléments érythroblastiques (Erythro. baso. : 1, Erythro. polychr. : 15, Erythro. orthochr. : 7), avec quelques macroérythroblastes dont quelques-uns de type presque mégaloblastique.

Bilirubinémie : 5,5 unités H.V.D.B.

— Après une hospitalisation de quatre jours à Valence où elle est traitée par Pénicilline, transfusions (600 cc.) et Cortisone (50 mmgr.), la malade est envoyée dans le service du Prof. Croizat.

A l'entrée dans le service, le 24-11-53 : malade présentant un ictère pâle, et une température à 37°.

Splénomégalie de 2 travers de main, dure, indolore.

Nombreuses ecchymoses spontanées, existence d'une bosse frontale. Ulcères variqueux des membres inférieurs.

Le 25-11-53 :

Globules rouges : 1.200.000. - V.G. = 0,75. - Anisocytose importante.

Globules blancs : 19.600.

Formule :

Polynucléaires neutrophiles.....	60
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Lymphocytes	10
Moyens monocytes.....	10
Grands monocytes.....	9
Paramyélocytes	10
Erythroblastes orthochromatiques	16
Globules rouges nucléés.....	7

Plaquettes : pratiquement inexistantes.

Erythrocytométrie :

V.m. = 133 μ^3 . - D.m. = 7,9 μ .

E.m. = 3,3 μ . - D/E = 2,39.

La courbe de Price-Jones est diphasique avec un important contingent macrocytaire.

Le myélogramme (Dr Morel) montre une érythroblastose modérée qui cadre mal avec l'érythroblastose périphérique. Il existe d'indiscutables macroérythroblastes, dont la chromatine est parfois presque du type mégaloblastique.

Promyélocytes neutrophiles.....	4
Myélocytes neutrophiles.....	14 43 %
Métamyélocytes neutrophiles.....	4
Polynucléaires neutrophiles.....	21

Myélocytes éosinophiles.	1	2 %
Polynucléaires éosinophiles.	1	
Erythroblastes basophiles.	11	
Erythroblastes polychromatophiles.	7	31 %
Erythroblastes orthochromatiques.	13	
Lymphocytes.	5	
Moyens monocytes.	3	16 %
Grands monocytes.	8	
Cellules endothéliales.	1	
Plasmocytes.	1	

Bilirubinémie directe +.
totale : 3,8 unités H.V.D.B.

Urines :

Sels biliaires : 0.
Pigments : 0.
Urobiline : +.

Electrophorèse :

Élévation modérée des γ -globulines.
Sérum-albumine un peu abaissée.

Tests hépatiques :

Gros 3.
Mac Lagan 8.
Hanger +++.

Fer sérique = 106 γ .

Après une transfusion, le 29-11-53, la malade fait une crise d'hémoglobinurie. La recherche des facteurs hémolytiques montre : une résistance globulaire diminuée : $H_i = 6,6$; $H_t = 3,2$.

Il existe par ailleurs dans le sang une iso-agglutinine incomplète active contre les G. R. isogroupes à 37°, liée à une immunisation anti-C.

— La malade est alors mise à la **Cortisone per os** (100 mmgr./jour) pendant un mois, puis 75 et 50 mmgr./jour, en tout : 4.300 mmgr. en sept semaines. Avec ce traitement, l'anémie se répare :

2.010.000 G. R. le 5-12-53.
2.210.000 G. R. le 17-12-53.
2.900.000 G. R. le 12-1-54.

— La rate diminue de volume (4 travers de doigt) et la courbe de Price-Jones devient normale (disparition du clocher macrocytaire), de même que l'érythrocytométrie :

V.m. = 103 μ^3 . - D.m. = 7,05 μ .
E.m. = 2,7 μ . - D/E = 3,4.

— La bilirubinémie totale est normale = 0,6 unités H.V.D.B.

— Par ailleurs :

Fer sérique = 208 γ .

Electrophorèse :

Sérum-albumine nettement abaissée.
 γ globulines élevées.
 α globulines basses.

Le 21-1-54, à la suite d'une complication pulmonaire, léger fléchissement, de la numération : G. R. : 2.540.000.

Le 8-2-54 : Splénectomie (Dr Meyer, Service du Prof. Santy). Rate de 900 grammes farcie d'infarctus (au moins une dizaine) du volume d'une cerise à une pomme. Le plus volumineux est sous-scapulaire, ancien, blanchâtre. Un tout récent est violet foncé, du volume d'une petite prune. Épaississement de la capsule sur presque toute la superficie.

Examen anatomo-pathologique (Y. 897) (Dr Potton).

Le fragment examiné ne contient qu'une zone réduite de parenchyme splénique qui n'est pas normal : hyperplasie fibro-congestive de la pulpe rouge étouffant les centres clairs, lésions d'artériolose centrofolliculaire donnant un aspect pseudo-bantien. Très discrète surcharge pigmentaire dans ce territoire.

Tout le reste du prélèvement est constitué par des zones infarctées d'âge divers : les unes manifestement anciennes organisées par un tissu fibro-conjonctif jeune fibrohistiocyttaire, et assez riches à la périphérie en amas pigmentaires.

D'autres sont des infarctus moins anciens en voie d'organisation.

Enfin, une vaste zone correspond à un infarctus récent. Ces lésions peuvent s'expliquer par d'importantes altérations vasculaires : sclérose et hyalinisation de la média, endartérite.

Suites opératoires : Exitus le soir même de l'intervention dans un tableau de cyanose (embolie pulmonaire ?).

Résumé : Anémie hémolytique acquise améliorée par la Cortisone buccale. Décès dans les suites de la splénectomie.

Examen anatomique : rate hémolytique avec lésions d'artério-sclérose, et infarctus multiples d'âges différents.

OBSERVATION XII

(Service du Prof. Levrat)

Mme M... Angèle, 33 ans.

Entre, le 15-6-1953, dans le service du Prof. Levrat, pour anémie.

Antécédents : Aucun antécédent hémolytique familial.

La malade a 3 enfants en bonne santé, et s'est toujours bien portée à part de petits troubles hépatiques consécutifs à un ictère présenté à l'âge de 15 ans.

Début de l'affection actuelle : En janvier 1953, la malade présente un état anémique avec douleurs de l'hypocondre droit, qui l'obligent à s'aliter ; elle est à ce moment au septième mois d'une grossesse. En avril, à la suite de l'accouchement, elle présente de la dyspnée d'effort, des palpitations, des œdèmes malléolaires. Au début du mois de juin, devant la persistance de cet état, elle consulte le Dr Levrat qui l'hospitalise.

A l'entrée dans le service du Dr Levrat, on se trouve en présence d'une malade très lasse, subfébrile, dont la sédimentation sanguine est à 50 %.

L'examen montre une **splénomégalie** de 4 travers de doigt. Le foie est mal perçu. Il existe une anémie, à caractère nettement hémolytique :

Le 15-6-54 :

Globules rouges : 3.740.000. - Hb = 64 %. - V.G. = 0,8.

Globules blancs : 3.600. Formule normale.

Réticulocytes = 17 %.

Urines :

Urobiline ++.

Hémosidérine +.

Hémoglobine 0.

Albumine = 0.

Sucre = 0.

Sang : Bilirubine directe : 0.

indirecte : 3,5 unités H.V.D.B.

Erythrocytométrie, le 24-11-53 :

Volume moyen = 103 μ^3 .

Diamètre moyen = 7 μ .

Épaisseur moyenne = 2,7 μ .

Indice de sphéricité = 3. - Réticulocytes 0,5 %.

Myélogramme : Erythroblastose importante :

Hémocytoblaste 1

Promyélocytes neutrophiles..... 3

Myélocytes neutrophiles 13

Métamyélocytes neutrophiles.....	13	47 %
Polynucléaires neutrophiles.....	18	
Métamyélocyte éosinophile.....	1	2 %
Polynucléaire éosinophile.....	1	
Erythroblastes basophiles.....	4	
Erythroblastes polychromatophiles.....	19	47 %
Erythroblastes orthochromatiques.....	24	
Plasmocytes.....	2	
Cell. de Türck.....	1	

Résistance globulaire :

Osmotique : $H_i = 4,11$, $H_t = 3,08$.

Mécanique : normale.

Acide : normale.

Recherche des anticorps :

Tests de Coombs direct et indirect : négatifs.

Absence d'agglutination aux différentes températures en milieu plasma-albumineux.

Test d'agglutination des G. R. trypsinisés négatif.

Absence d'agglutinines complètes froides.

Il semble exister à chaud une légère auto-agglutination (malheureusement cet examen n'a pu être contrôlé ultérieurement, si bien qu'il est difficile de le retenir).

Absence d'hémolysines chaudes, et acides.

— Tests hépatiques :

Gros 2.

Mac Lagan 11,2.

Hanger + + +.

— Le 17-6-53 : Les réactions de la syphilis sont positives : B.-W. + +, Kahn + + + +, Meinicke + + + + + + +.

Devant l'absence d'antécédents on fait un nouvel examen et on demande un test de Nelson.

Le 24-6-53 : B.-W. + +, Kahn + + + +, Meinicke + + + +, + + + +.

Test de Nelson : négatif.

Il s'agit donc d'une fausse réaction sérologique comme on en voit dans les anémies hémolytiques.

Le reste des examens (clichés radiologiques pulmonaires, gastriques et vésiculaires) est normal.

La malade sort le 27-6-53 avec le diagnostic d'anémie hémolytique acquise, et suit chez elle un traitement martial et de vitamine B12 jusqu'au 6-10-53.

A cette date, devant la persistance d'une anémie à 3.800.000 G. R. on décide la splénectomie.

Le 24-11-53 : Splénectomie (Prof. Santy) d'une rate de 1.300 grammes congestive.

Examen anatomo-pathologique (Dr Brette) :

Rate : sans lésions particulières.

Foie : sclérose annulaire très inflammatoire avec néocanalicules biliaires entourant des nodules de parenchyme d'aspect normal. Inflammation considérable des espaces portes avec nombreux éléments plasmocytaires, histiocytaires et lymphocytaires.

Les suites de l'intervention sont simples, mais on reçoit six mois plus tard des nouvelles de la malade qui dit ne pas se trouver améliorée.

Résumé : Anémie hémolytique acquise chez une femme de 33 ans de type idiopathique, sans auto-anticorps nettement individualisables, mais avec sérologie syphilitique faussement positive. Splénectomie.

OBSERVATION XIII

Mme R... Marcelle, 28 ans.

Est envoyée, le 1-4-52, dans le service du Prof. Croizat pour anémie hémolytique.

Antécédents : On ne relève aucun antécédent hémolytique familial.

En 1943, la malade a présenté un ictère infectieux bénin.

Mariée en 1944, un enfant prématuré (8 mois) mort au quinzième jour en 1945.

En 1946, nouvelle grossesse, albuminurie importante, accouchement trois semaines avant le terme d'un enfant mort-né de 1 kg. 500.

Début de l'affection actuelle : En 1948, apparaissent des poussées d'ictère, déclanchées, semble-t-il, par certains aliments (fritures, sauces, chocolat) et favorisées par le froid.

Ces poussées s'accompagnent d'une réaction fébrile, mais ne comportent aucun syndrome douloureux, de l'hypocondre droit, **les selles restent normalement colorées**, les urines sont rouges et chaque poussée ictérique s'accompagne d'une crise de déglobulisation qui est traitée par des transfusions.

Le 1-4-52 : La malade est vue dans le service du Prof. Croizat à la suite d'une poussée ictérique.

Globules rouges : 2.680.000. - Hb = 34 %. - V.G. = 0,51.

Globules blancs : 2.800. Formule normale.

Plaquettes normales. Réticulocytes = 7 %.

Coombs direct = 0.

Erythrocytométrie :

Volume moyen 89 μ^3 .

Absence de microsphérocytose.

Myélogramme :

Hémohistioblaste	1	
Myéloblastes	2	
Promyélocyte neutrophile	1	
Myélocytes neutrophiles	6	17 %
Métamyélocytes neutrophiles	3	
Polynucléaires neutrophiles	7	
Myélocytes éosinophiles	3	
Proérythroblastes	5	
Erythroblastes basophiles	21	
Erythroblastes polychromatophiles	17	69 %
Erythroblastes orthochromatiques	19	
Globules rouges nucléés	7	
Lymphocytes	7	
Plasmocytes	1	

Tests d'hémolyse :

Bilirubinémie directe : 0.

indirecte : 0,6 unité H.V.D.B.

Résistance globulaire : Hi = 4,2. Ht = 3,4.

Diminution de la résistance acide.

Absence d'anticorps agglutinants ou hémolysants complets ou incomplets aux différentes températures.

B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

Tests hépatiques :

Protéines totales : 72.

Sérine : 41. Sérine/Globuline = 1,32.

Globuline : 31.

Cholestérol : 1 gr. 95.

Mac. Lagan 3,6.

Hanger ++.

Gros 2,4.

Le 30-4-52 : Malgré un traitement à base de fer la malade est restée subictérique, et le 20-4-52, à la suite d'une contrariété et d'une exposition au froid, elle présente des urines rouges contenant quelques hématies à l'examen.

— Elle voit alors son ictère s'accroître tandis que pendant 4 ou 5 jours les urines du matin sont rouges,

— puis bientôt les urines sont rouges tout au cours de la journée.

A l'examen, le 30-4-52 : **Splénomégalie** de 3 travers de doigt.

Globules rouges : 2.680.000. - Hb = 40 %. - V.G. = 0,76.

Globules blancs : 4.600. - Formule normale.

Erythrocytométrie :

V.m. = $80,7 \mu^3$.

E.m. = $2,2 \mu$.

D.m. = $7,1 \mu$.

D/E = 3,2.

Courbe de Price-Jones diphasique avec un contingent mactocytaire important.

Le 2-5-52 : Bilirubinémie totale = 3 unités H.V.D.B.

Examen des urines :

Urobiline : 0.

Pigments biliaires : 0.

Sels biliaires : 0.

Hémoglobine : + + +.

Résistance globulaire : Hi = 5. Ht = 4.

Le 10-5-52 :

Globules rouges : 2.340.000. - V.G. = 0,95.

Globules blancs : 5.600.

Bilirubinémie totale : 4 unités H.V.D.B.

Le 13-5-52 :

Hémosidérinurie +.

Absence d'anticorps hémolytiques dans le sang.

Une perfusion de 500 cc. de sang est pratiquée.

Le 16-2-52 :

Globules rouges : 2.700.000.

Réticulocytes 15 %.

Examen anatomo-pathologique (Prof. Agrégé Guichard) :

Les corpuscules lymphoïdes de Malpighi sont augmentés en nombre et en volume, sans aucun centre clair. Hyalinisation partielle de certaines artères centro-corpusculaires. Épaississement et fibrose de l'adventice d'autres artères.

Quant à la pulpe rouge, il existe un aspect très net, dit de « fibroadénie », avec sclérose hypertrophique pulpaire qui apparaît comme perforée à l'emporte-pièce par les sinus veineux aux parois assez épaissies et hyperplasiques, les sinus étant remplis de G. R.

L'aspect n'est pas celui des rates hémolytiques. Aucun aspect macrophagique des cordons de Billroth.

— **Suites opératoires :** Le lendemain de l'intervention la malade fait une poussée hémolytique transitoire avec urines foncées et subictère. Hémoglobininurie pendant 3 jours.

Le 3-6-52 : La malade est pâle mais n'est plus ictérique.

Globules rouges : 2.630.000. - Hb = 52 %. - V.G. = 1.

Globules blancs : 6.000. - Réticulocytes = 5 %.

Plaquettes normales.

Erythrocytométrie :

Volume moyen = $120 \mu^3$. - Épaisseur moyenne $2,75 \mu$.

Diamètre moyen = $7,5 \mu$. - Indice de sphéricité : D/E = 2,7.

Courbe de Price-Jones normale.

Résistance globulaire : fortement modifiée depuis la splénectomie : $H_i = 3,8$, $H_t = 2,8$.

Le 10-6-52 : G. R. : 3.600.000. La malade sort de l'hôpital en excellent état.

Le 7-10-52 : A la suite d'une **grippe**, poussée ictérique avec déglobulisation :

* Globules rouges : 2.320.000. - V.G. = 1,13.

Globules blancs : 8.000.

La malade est mise à la **Cortisone**, 75 mmgr. par jour pendant 10 jours.

Le 13-10-52 : G. R. : 2.570.000.

Le 14-2-53 : On revoit la malade qui dit s'être trouvée très améliorée à la suite de son traitement par la Cortisone (mais on n'a pas de contrôle hématologique), disparition de l'ictère, bon état général. Peu à peu cependant l'ictère a récidivé.

Le 27-2-53 : Urobilinurie +++.

Bilirubinémie : directe 0 - indirecte 1 unité H.V.D.B.

Globules rouges : 2.630.000. - V.G. = 0,81.

Réticulocytes = 7 %.

Myélogramme : Erythroblastose à 33 %.

Le 3-3-53 : Urines :

Hémoglobine : 0.

Hémosidérine : +.

Index hémolitique : 4,2.

La malade est mise à la vitamine C, au fer par voie buccale, et aux androgènes.

La recherche des facteurs hémolitiques montre seulement une diminution de la résistance globulaire, la résistance osmotique est nettement perturbée : $H_i = 6$, $H_t = 2,6$.

On note également une **fragilité marquée des G. R. en milieu acide**.

Le 16-4-53 : G. R. : 2.810.000.

Le 2-254 : La malade va bien, elle a eu deux transfusions depuis la dernière numération.

Actuellement :

Globules rouges : 3.710.000. - V.G. = 1,10.

Globules blancs : 8.250.

La malade est enceinte et supporte bien sa grossesse.

Le 4-3-54 : Les tests hémolitiques sont négatifs.

L'électrophorèse montre une élévation de l'ensemble des globulines sériques prédominant sur α_2 et γ .

Résumé : Anémie hémolitique sans anticorps détectables mais avec fragilité globulaire osmotique et acide, avec poussées d'hémoglobinurie à prédominance nocturne, semblant favorisées par l'effort, les excès alimentaires, le froid.

— Amélioration partielle par la splénectomie, mais persistance du syndrome hémolitique atténué.

OBSERVATION XIV

D... Juliette, 30 ans.

Est admise, le 21-5-52, dans le service du Prof. Croizat pour splénomégalie fébrile survenue dans les suites d'une congestion pulmonaire.

Antécédents : On ne relève aucun antécédent hémolitique familial. La malade, qui est mère de 3 enfants en bonne santé, s'est bien portée jusqu'en mai 1951, où, dans les suites d'une broncho-pneumonie rougeoleuse, elle a présenté une splénomégalie transitoire.

L'affection actuelle semble avoir débuté le 12 mai 1942 par un syndrome de congestion pulmonaire avec frissons, température à 40° , douleurs thoraciques, toux, dyspnée, expectoration purulente et gros signes de congestion de la base droite. Un traitement par la Pénicilline et la Streptomycine amène en quatre jours la régression des signes pulmonaires et la température revient à la normale. Mais le 17 mai, à l'occasion d'une nouvelle poussée de température apparaît un ictère avec splénomégalie.

A l'entrée dans le service : On se trouve en présence d'une malade **ictérique** avec une température à 38° . La V.S. est à 48 %.

— Il existe une **splénomégalie** de 3 travers de doigt, très ferme, régulière, non douloureuse.

La T. A. est à 10,5/6.

— Les sérodiagnostics, typhique, paratyphiques A et B, et mélitococcique sont négatifs.

— **Urines :**

Albumine : 0.

Sucre : 0.

Pigments biliaires : 0.

— **Tests hépatiques :**

Gros 2,7.

Hanger 0.

Mac Lagan 1,2.

Cholestérol 1 gr. 25.

Protéines totales : 60 o/oo.

Sérine 36

———— = — = 1,5.

Globuline 24

— B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

— Il existe par contre une anémie, légèrement hyperchrome avec réticulocytose sanguine et érythroblastose médullaire marquée sans microsphérocytose, ni fragilité globulaire, ni anticorps.

Globules rouges : 2.200.000. - Hb = 50 %. - V.G. = 1,11.

Globules blancs : 7.400. - Plaquettes = 430.000.

Formule :

Myélocytes neutrophiles	2
Polynucléaires neutrophiles	80
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	13
Moyens monocytes	1
Grands monocytes	2
Globules rouges nucléés	1

Réticulocytes = 18,5 %.

Erythrocytométrie : Diamètre moyen = 7 μ .

La **courbe de Price-Jones**, montre l'existence d'un petit contingent macrocytaire à 8 μ .

Myélogramme :

Hémocytoblaste	1	
Myéloblaste	1	
Promyélocyte	1	
Myélocytes	11	27 %
Métamyélocytes	2	
Polynucléaires neutrophiles	12	
Proérythroblastes	4	
Erythroblastes basophiles	45	
Erythroblastes polychromatophiles	17	71 %
Erythroblastes orthochromatiques	5	
Plasmocyte	1	

Tests d'hémolyse :

Bilirubine sanguine : directe 0.

indirecte 0,8 unité H.V.D.B.

Résistance globulaire osmotique : Hi = 4,2. Ht = 3,8.

— La recherche des agglutinines et des hémolysines est entièrement négative.

Résumé : Poussée hémolytique à l'occasion d'une pneumopathie, absence d'anticorps hémolytiques ; la constatation antérieure d'une splénomégalie peut faire discuter, malgré l'absence d'antécédents familiaux, la décompensation à l'occasion d'un épisode infectieux d'une anémie hémolytique congénitale, jusque-là inapparente.

OBSERVATION XV

C... Philippe, 18 ans.

Entre dans le service, le 30-10-52, du Prof. Croizat pour anémie hémolytique aiguë.

Antécédents : Dans les antécédents du malade, on relève, du côté maternel une tante qui a présenté un **ictère** d'étiologie indéterminée, et une grande-tante qui a présenté des **poussées ictériques** à répétition.

Le malade a 2 frères et 3 sœurs en bonne santé, et lui-même s'est toujours bien porté à part **deux épisodes purpuriques** survenus, l'un à l'âge de 11 ans localisé aux membres inférieurs et très fugace, et l'autre à 14 ans, plus grave, plus long à rétrocéder, étendu aux membres supérieurs et accompagné d'une épistaxis abondante.

La cutiréaction à cette date était négative.

L'affection actuelle débute le 18-9-52 par l'apparition de céphalées accompagnées de lassitude et d'anorexie. Cet état va s'aggravant, et le 20-9-52 apparaît un subictère.

Le 26-9-52, l'ictère fonce, la torpeur s'accroît pour faire place à un état subcomateux et la température monte à 39°. Les Professeurs Ravault et Croizat voient le malade, concluent à un syndrome hémolytique aigu, et ordonnent des transfusions de sang (500 cc. sont perfusés le 27-2-1952 et 1.500 cc. le 29-12-52).

A l'entrée dans le service, le 30-10-52, on se trouve en présence d'un malade subcomateux, présentant un **ictère franc** cutanéomuqueux avec une température à 39°2 et une vitesse de sédimentation à 50 %.

Il existe une **splénomégalie** dure et douloureuse, débordant de 2 travers de doigt les fausses côtes.

Il existe à l'auscultation cardiaque un petit souffle anémique.

La T. A. est à 12/6. Le signe du lacet est négatif.

→ Le malade est mis à l'A.C.T.H. (50 mmgr. par jour) et à la Terramycine (2 gr. par jour).

Les examens confirment l'existence d'une **anémie hémolytique** marquée :

Globules rouges : 1.900.000. - Hb = 31 %. - V.G. = 0,82.

Globules blancs : 10.000. - Hématocrite = 13 %.

Plaquettes normales.

Erythrocytométrie : Diamètre moyen D = 7,6 μ .

Courbe de Price-Jones diphasique avec un clocher à 7 μ et un clocher à 8 μ .

Formule sanguine :

Myélocytes neutrophiles	1
Polynucléaires neutrophiles	74
Polynucléaires éosinophiles	3
Polynucléaires basophiles	1
	— 79 %
Lymphocytes	12
Grands monocytes	3
	— 15 %
Erythroblastes basophiles	2
Erythroblastes polychromatophiles	3
Erythroblastes orthochromatiques	5
	— 10 %

— **Bilirubinémie** directe : 1 unité H.V.D.B.

indirecte : 8,5 unités H.V.D.B.

Urines :

Sels biliaires : 0.

Pigments biliaires : 0 (l'urobiline n'a pas été recherchée).

— **La recherche des anticorps** complets et incomplets, agglutinants et hémolysants, est négative aux différentes températures (mais la recherche a été pratiquée après deux transfusions de 0 l. 500 et 1 l. 500).

— B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

— **Myélogramme** : Moelle riche, avec une érythroblastose considérable sans grande proportion d'éléments jeunes, certains éléments se rapprochent de la lignée mégalo-blastique, peu de polynucléaires par rapport aux myélocytes.

— Avec le traitement l'anémie se répare progressivement :

Le 4-10-52 : G. R. : 2.200.000.

Le 6-10-52 : G. R. : 2.360.000.

Le 10-10-52 :

Globules rouges : 2.500.000.

Globules blancs : 7.000.

Le malade sort du service.

L'indication de splénectomie est posée.

La splénectomie (Prof. Santy) est réalisée en décembre 1952.

Suites simples.

Va bien 15 mois plus tard.

Examen anatomo-pathologique (Prof. Agrégé Guichard). Le 20-12-52 : Réduction de la pulpe blanche et des corpuscules lymphoïdes diminués en nombre et en volume. Certains des follicules présentent de volumineux centres clairs.

D'autre part, lésions de sclérose ou fibrose hypertrophique, pulpaire avec, en certains points, des sinus veineux dilatés et bordés par un endothélium hyperplasique et épaissi.

D'autre part, en certains points, aspects de vaso-dilatation congestive de cette pulpe rouge. Pas d'îlots myéloïdes ou érythroblastiques.

En somme, aspect partiel mais net de rate hémolytique.

Résumé : Anémie hémolytique aiguë améliorée par transfusions et A.C.T.H. Splénectomie : guérison se maintenant 15 mois plus tard.

B. — Anémies hémolytiques acquises symptomatiques

OBSERVATION XVI

(publiée in Lyon Médical, 187, 90-96, 1952, par MM. Plauchu, Revol, Lejeune et Jouvanceaux)

M. B... Jean, 28 ans.

Entre, le 21 septembre 1951, pour pneumopathie fébrile dans le service du Dr Plauchu.

Antécédents : Pas d'antécédents familiaux hémolytiques.

Lui-même a présenté un ictère infectieux bénin à 17 ans et une **primo-infection** tuberculeuse grave à 22 ans ayant nécessité un séjour d'un an en montagne.

Début de l'affection actuelle : En janvier 1951, par une série de crises douloureuses de la fosse iliaque droite qui conduisent à l'**appendicectomie** le 17-1-53.

— Devant la répétition des crises après l'intervention, le malade est hospitalisé en février 1951 dans le service du Dr Marcel Girard qui porte le diagnostic de **crises de coliques hépatiques**.

A la suite d'une nouvelle crise apparaît un ictère généralisé et l'examen montre une hépatomégalie avec grosse vésicule et splénomégalie.

— Les clichés vésiculaires sans préparation ne montrent pas de calculs.

— Mais les examens de sang pratiqués en raison de l'existence de la splénomégalie montrent l'existence d'une anémie hémolytique.

Le 27-2-51 : G. R. : 3.620.000. - V.G. = 1.

Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie.

Résistance globulaire : normale aux solutions hypotoniques.

Erythroblastose médullaire à 38 %.

Le 10-3-51 : **Intervention** (Prof. Bertrand). Drainage d'une grosse vésicule contenant au milieu d'une bile épaisse et noirâtre 7 à 8 petits calculs.

— Réaction de pancréatite englobant la tête et la moitié proximale du corps du pancréas.

Le 3-4-51 : **Splénectomie** (Prof. Bertrand). On procède à l'ablation d'une rate de 415 grammes, avec légère péricapsulite. Le pancréas a diminué de volume, mais est toujours le siège d'un processus inflammatoire.

Au cours du mois de septembre, le malade présente une nouvelle crise douloureuse abdominale, mais à type de **pancréatite** cette fois.

A l'entrée, dans le service du Dr Plauchu, le 21-9-51, on se trouve en présence d'un malade pâle, subictérique, dyspnéique, avec une température à 38-38°5.

L'examen montre :

un foie augmenté de volume,
une région pancréatique douloureuse,
des urines foncées.

Il existe une **miliaire pulmonaire tuberculeuse** avec granulations pharyngées.

Les examens confirment la persistance de l'anémie hémolytique :

Globules rouges : 3.570.000. - V.G. = 0,95.

Globules blancs : 15.200.

Les réticulocytes ne sont pas augmentés.

Sang :

Bilirubine directe : 2.
indirecte : 3.

Urines :

Urobiline + + +.
Sels biliaires 0.
Pigments 0.

Le myélogramme montre une érythroblastose à 43 % :

Hémocytoblastes	4	
Myéloblastes	1	
Myélocytes neutrophiles	11	42 %
Métamyélocytes neutrophiles	5	
Polynucléaires neutrophiles	25	
Myélocytes éosinophiles	4	6 %
Polynucléaires éosinophiles	2	
Erythroblastos basophiles	4	
Erythroblastos polychromatophiles	16	43 %
Erythroblastos orthochromatiques	23	

— La résistance globulaire osmotique est normale.

— Le **test de Coombs direct et indirect** est +.

— Le test de Donath-Landsteiner est négatif.

Mais plus que l'anémie, c'est le syndrome douloureux abdominal présenté par le malade qui est inquiétant. En effet, il présente des crises douloureuses de type pancréatique, se répétant parfois plusieurs fois dans la journée et nécessitant les sédatifs opiacés.

Phosphatases = 16,8 unités Roberts.

Trémollières = élimination de 72 %.

Prothrombine = 81 %.

Hanger +.

Gros 1,7.

La radiographie simple du pancréas montre l'absence de lithiase.

L'anémie se maintient autour de 3.000.000.

Le 10-10-51 : G. R. : 3.350.000.

Le 20-10-51 : G. R. : 2.950.000.

Le 1-11-51, le malade sort du service très amélioré après 53 grammes de **Streptomycine** et 500 grammes de **P.A.S.** Son anémie persiste, mais ses urines sont claires et ses crises pancréatiques se sont atténuées.

Au cours du mois de décembre et du mois de janvier 1952, il continue la Streptomycine, il se recolore, mais garde des urines foncées la nuit, dont un examen montre qu'il s'agit de pigments biliaires.

Le 26-3-52 :

Globules rouges : 4.690.000. - V.G. = 1,08.

Globules blancs : 11.200.

Erythrocytométrie :

V.m. = 98 μ^3 .

D.m. = 6,34 μ .

E.m. = 3,1 μ .

D/E = 2.

La résistance globulaire :

Osmotique : normale.

Mécanique : normale.

Acide : normale.

La recherche des agglutinines froides et des hémolysines simples et diphâsiques est négative.

Le test de Coombs direct et indirect, et l'auto- et iso-agglutination en milieu plasma albumineux sont positifs à la température du laboratoire.

Le 10-4-52 : Le malade va tout à fait bien depuis trois mois, il s'est recolore et ses urines sont claires aussi bien la nuit que le jour. Il a repris 13 kgs 500 depuis le début de sa maladie et ses radiographies pulmonaires montrent une disparition de l'image granulique après 90 grammes de Streptomycine.

Le 20-5-54 : Le malade est revu en bon état, il ne suit plus aucun traitement et a repris son travail, l'examen du sang et des urines montre la disparition de tout signe d'hémolyse, la numération est à 3.900.000 G. R. et l'examen montre la disparition des anticorps (test de Coombs = 0, recherche de l'agglutination en milieu albumineux et de l'iso-agglutination des G. R. trypsinisés négative).

Examen anatomo-pathologique de la rate (Dr Plauchu) :

Rate modérément congestive, présentant cependant par plages une importante infiltration de G. R. Ces mêmes plages sont extrêmement riches en surcharge pigmentaire et il existe une importante réaction macrophagique.

La pulpe blanche est bien conservée et les cordons de Billroth sont en général bien individualisables, quoique congestifs.

Mais surtout on note une réaction réticulofibreuse importante et de très nombreux follicules limités par une sclérose grêle (la plupart se situent en plein parenchyme splénique, mais quelques-uns aussi dans les follicules de Mälpihi). Ces îlots sont constitués de cellules épithélioïdes et de nombreux vestiges de caséum et de cellules géantes. On peut affirmer qu'il s'agit d'une granule splénique tuberculeuse.

Résumé : Anémie hémolytique révélée par une lithiase pigmentaire chez un jeune homme de 28 ans ayant présenté six ans plus tôt une primo-infection grave.

— Drainage vésiculaire, puis splénectomie, découverte opératoire à deux reprises d'une pancréatite inflammatoire.

— Apparition six mois plus tard de crises de pancréatite et découverte d'une miliaire tuberculeuse pulmonaire et pharyngée.

— Persistance de l'anémie hémolytique avec présence d'anticorps chauds incomplets. Traitement par la Streptomycine et guérison en quatre mois de la granule, de la pancréatite et de l'anémie hémolytique. Disparition des anticorps deux ans plus tard. Examen anatomo-pathologique : granule splénique.

Le processus hémolytique semble bien étroitement lié à cette atteinte tuberculeuse polyviscérale.

OBSERVATION XVII

(Service du Prof. P. Ravault)

M. M... Mohamed, 30 ans.

Est envoyé, le 16-11-52, dans le service du Prof. Ravault pour anémie et « néphrite hématurique ».

Antécédents : L'interrogatoire, très difficile, apprend que le sujet a contracté le paludisme en Algérie, qu'il est en France depuis 1948 mais qu'il retourne chaque année passer un mois dans son pays.

Début de l'affection actuelle : A la fin du mois d'août 1952, le malade, qui fait un séjour en Algérie, devient asthénique, perd l'appétit et maigrit. Il accuse des douleurs lombaires et abdominales en ceinture.

Il rentre en France à la fin de septembre. Son état demeure stationnaire et quelques jours plus tôt il présente une température élevée avec des frissons, une sudation intense, et une sensation de froid.

Un médecin consulté constate des urines d'allure hématurique et pense à une néphrite.

A l'entrée dans le service : Malade subictérique et très pâle. Température à 38,8° C. **Splénomégalie** énorme atteignant l'ombilic légèrement douloureuse à la palpation. Le foie est de taille normale.

Les urines sont rouges et ne contiennent ni sucre, ni albumine. (La recherche de l'hémoglobine n'est malheureusement pas pratiquée.)

Le 17-10-52 :

Globules rouges : 1.660.000. - Hb = 23 %. - V.G. = 0,69.

Globules blancs : 3.000.

Anisocytose marquée.

Polynucléaires neutrophiles	48
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	8
Grands lymphocytes	15
Monocytes	30
Erythroblaste orthochromatique	1

Deux examens de sang montrent l'absence d'hématozoaires mais la **réaction de Chorine** est positive.

Les tests hépatiques sont positifs :

Gros I, 2.

Mac Lagan 13,4.

Hanger +++.

B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

L'examen de sang confirme l'existence d'un processus hémolytique :

— **Bilirubine** directe : 0.

indirecte : 5 unités H.V.D.B.

— La **résistance globulaire** est très légèrement diminuée : Hi = 4,9. Ht = 3,85.

— La **recherche des anticorps** est négative le 24-10-52.

Le **myélogramme** montre une **érythroblastose énorme à 75 %**.

— La température tombe rapidement avant tout traitement, du 17-10-52 au 24-10-52 le malade est traité par la Quinacrine (3 comprimés par jour). Le processus hémolytique s'amende rapidement :

Le 28-10-52 :

Bilirubinémie directe : 0.

indirecte : 2 unités H.V.D.B.

Le 30-10-52 : G. R. : 2.420.000. - Hb 40 %. - V.G. = 0,82.

(Le malade n'a reçu aucune transfusion.)

Le 4-11-52 : Le malade sort du service en bon état, désirant continuer son traitement en Algérie.

Résumé : Fièvre bilieuse hémoglobininurique d'évolution spontanément curable.

OBSERVATION XVIII

(Service du Prof. Levrat)

D... Gilbert, 30 ans.

Administrateur colonial, est envoyé, le 5-3-1952, de la station de sports d'hiver de Courchevel, dans le service du Prof. Levrat pour ictère fébrile avec hématurie et anémie intense.

Antécédents : On ne relève aucun antécédent hémolytique familial. Le malade a contracté le **paludisme** en 1945 au Soudan, et depuis a présenté plusieurs accès en 1949 et 1950 malgré un traitement d'entretien à la Quinine.

Retour en France en octobre 1951 il arrête son traitement.

Le 17-2-1952, il présente un nouvel accès palustre et un traitement de Quinine lui est ordonné (1 gr. 50 par jour) qu'il ne commencera que le 27-2-1952.

Début de l'affection actuelle : Deux jours après le début de ce traitement, étant à Courchevel, le malade présente ce qu'il considère comme un nouvel accès palustre avec : frissons intenses et sensation de froid, accès fébrile, sueurs et vomissements. Il arrête cependant la Quinine (dont il a pris 3 gr. en deux jours) et deux jours plus tard accuse une asthénie et une pâleur marquées, tandis qu'apparaît un ictère qui bientôt se généralise.

Les urines sont sanglantes, et l'examen y met en évidence quelques G. R., de l'albumine (1 gr. 50 o/oo) et des pigments biliaires. Le malade est alors envoyé dans le service du Prof. Levrat.

A l'entrée, le 5-3-1952, on se trouve en présence d'un malade asthénique, présentant un **ictère généralisé** assez foncé, sans prurit, ni bradycardie, avec **anémie** prononcée, et **température** à 39°3. Il existe une **splénomégalie** discrète, sans hépatomégalie. La T. A. systolique est à 9.

L'examen des urines montre l'existence de grandes quantités d'**hémoglobine**, avec quelques traces de pigments, quelques G. R. et quelques cylindres granuleux.

L'examen du sang montre une anémie importante avec bilirubinémie indirecte élevée et résistance globulaire normale.

Globules rouges : 1.333.000. - Hb = 25 %. - V.G. = 0,93. - Anisocytose, polychromatophilie.

Globules blancs : 5.200.

Formule :

Myélocytes neutrophiles	3
Polynucléaires neutrophiles	74
Moyens monocytes	9
Grands monocytes	8
Lymphocytes	4
Erythroblastes basophiles	2

Erythrocytométrie : Volume moyen = 76 μ^3 . Diam. moyen = 6,95 μ .

Courbe de Price-Jones monomorphe.

Résistance osmotique : Hi = 4,2. Ht = 3.

Bilirubine directe : 0.

totale : 9,8 unités H.V.D.B.

Test de Wolff +.

— Absence d'hématozoaires dans le sang. Urée sanguine : 1 gr. 75. Vitesse de sédimentation = 65 %.

Etude de la fonction hépatique :

Protéines 61.

Mac Lagan 11,5.

Hanger + + + +.

Gros 2,6.

Sérine 31.

Globuline 30.

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 1,03.$$

Devant l'existence de cette fièvre bilieuse hémoglobininurique, le malade est mis à la Nivaquine, aux extraits hépatiques, aux tonicardiaques, au sérum glucosé et aux transfusions de sang.

Avec cette thérapeutique le chiffre globulaire passe de 1.333.000 le 5-3-52 à 1.953.000 le 10-3-52 après quatre transfusions de sang complet représentant 2 l. 400.

On se voit cependant contraint de suspendre les transfusions simples devant l'azotémie croissante qui après une régression de 1 gr. 75 à 0 gr. 80 après l'accès initial, s'est élevée progressivement à 1,62, 2,20, 2,50, 2,85, 3,10 et 3 gr. 90 au cours du traitement par transfusions. Celles-ci ont cependant stoppé le processus hémolytique car il n'y a plus d'hémoglobine dans les urines et la bilirubinémie s'est abaissée à 1,8 μ .

En huit jours, le taux de l'urée sanguine revient à la normale. Le malade n'est plus alors traité que par le fer et les extraits de foie et s'améliore rapidement, après avoir présenté à trois reprises des **crises douloureuses de type vésiculaire**, malgré l'absence de tout signe radiologique de lithiase.

— **Un examen hématologique** pratiqué le 11-3-52 au laboratoire du Centre de transfusion, a montré l'absence d'agglutinines complètes ou incomplètes et d'hémolysines aux différentes températures. La résistance globulaire, aux différents modes est normale, résistance osmotique 4,2-3. L'érythrocytométrie est normale (mais le malade a eu 2 l. 400 de sang au moment où les examens sont pratiqués).

Le 8-4-52 : Le malade sort en bon état, mais présentant encore une anémie aux environs de 3.000.000.

Résumé : Fièvre bilieuse hémoglobininurique, chez un paludéen ancien, à la suite de l'absorption de 3 grammes de quinine en deux jours et d'un séjour aux sports d'hiver.

Arrêt du syndrome hémolytique par les transfusions simples, mais poussée azotémique transitoire à 3,90 grammes.

Absence d'anticorps immunitaires et de fragilité globulaire (au dixième jour de la maladie).

OBSERVATION XIX

Ch... Yves, 13 mois.

Est envoyé, le 12-11-1951, au Dr Revol pour anémie.

Antécédents : Né à terme, s'est bien porté jusqu'à l'âge de 5 mois. A ce moment, **trois séances de radiothérapie thymique** sont pratiquées.

Une numération faite après la dernière séance le 13-3-51 montre une **anémie** à 3.000.000 (en février 1951 avant radiothérapie, G. R. : 4.050.000).

Le 3-4-51 : G. R. : 2.700.000.

Le 19-4-51 :

Globules rouges : 1.650.000. - Hb = 45 %.

Globules blancs : 5.700.

Formule :

Poly. neutro.	48
Poly. éosino.	2
Poly. baso.	2
Lymphocytes	34
Moyens mono.	3
Mono.	7
Plasmo.	2
Métamyélo.	2
Erythroblastes	4

Le 20-4-51, le malade est vu par le Dr Jeune qui ordonne extraits de foie et méthionine, auquel le médecin traitant adjoint bientôt acide folique, vit. B12, et fer.

Avec ce traitement antianémique polyvalent, le malade s'améliore :

7-5-1951 : G. R. : 2.500.000.

2-6-1951 : G. R. : 2.750.000.

12-7-1951 : G. R. : 3.360.000.

20-9-1951 : G. R. : 3.700.000.

Au mois de novembre cependant, à la suite d'un état grippal, une rechute se produit :

2-11-51 :

Globules rouges : 2.780.000.

Globules blancs : 11.500.

10-11-51 :

Globules rouges : 2.680.000.

Globules blancs : 8.600.

A l'examen : Le 12-11-51 (Dr Revol), enfant présentant un état général assez bon, et qui est pâle sans être ictérique.

Il semble exister cliniquement une **splénomégalie** que confirme l'examen radiologique.

12-11-51 :

Globules rouges : 2.520.000. - Hb = 55 %. - V.G. = 1,1.

Anisocytose, polychromatophilie.

Globules blancs : 22.000.

Erythrocytométrie :

Diam. moy. 6,9 μ .

Vol. moy. 87 μ^3 .

Ep. moy. 2,3 μ .

Indice de sphéricité 3.

Formule :

Poly. neutro.	31,5
Poly. éosino.	4
Poly. baso.	0,5
Myélo. neutro.	0,5
Erythro. ortho.	0,5
Erythro. polychr.	0,5
Lympho.	29,5
M. mono.	17,5
Mono.	7,5
Lymphoblastes	7
Lymphoplasmocytes	1,5
Cell. de Mott.	0,5

Myélogramme : moelle riche, avec une érythroblastose à 45 %.

Hémocyto.	3,2	
Myélobl.	2,4	5,6 %
Promyélo. neutro.	3,6	
Myélo. neutro.	6	
Métamyélo. neutro.	4	20 %
Poly. neutro.	5,6	
Myélo. éosino.	0,8	
Proérythro.	5,2	
Erythro. baso.	7,2	
Erythro. poly.	12,8	44,8 %
Erythro. orth.	13,6	
G. R. N.	1,2	
Erythro. ferriprive	4,8	
Lymphoblastes	2,8	
Lymphocytes	20,4	25,6 %
Moyens mono.	2,4	
Hémohistio.	2,4	
Cell. endoth.	0,4	

Au cours de l'année 1952, l'enfant se porte bien :

Début août 1952 : G. R. : 4.050.000.

En décembre, il devient pâle, sa rate est grosse.

En janvier 1953, il est emmené par ses parents à Casablanca où il présente le 2-2-53 une crise fébrile avec forte déglobulisation.

Globules rouges : 1.150.000,

Globules blancs : 4.480,

enrayée par une petite transfusion (150 cc.) et par la vit. B12.

Le 25-3-1953 : L'enfant est revu par le Dr Jeune et le Dr Revol à la suite d'une nouvelle rechute, le foie est gros, la rate déborde les fausses côtes de 5 travers de doigt.

Globules rouges : 2.580.000. - Hb = 42 %. - V.G. = 0,82. Absence de micro-sphérocytose.

Globules blancs : 11.200.

Plaquettes 50.000.

Myélogramme : moelle riche, absence d'éléments anormaux, érythroblastose à 34,5 %

Le splénoGramme montre un étalement riche, assez complexe, avec îlots myéloïdes, îlots réticulaires, et par endroits nombreuses cellules en voie de lyse. Rate à la fois hémolytique et myéloïde. Réticulomyélose ?

Les radiographies osseuses ne montrent aucune altération en faveur d'un processus hémolytique congénital.

Etude des tests d'hémolyse : aucun anticorps dans le sérum.

La résistance globulaire est normale : Hi = 4,4. Ht = 3,4.

On fait à l'enfant une transfusion de 150 cc.

Le 1-4-53 :

Globules rouges : 3.120.000.

Globules blancs : 6.600.

Nouvelle transfusion de 150 cc.

Le 29-4-53 : L'enfant est vu à Paris par le Prof. Jean Bernard qui confirme le diagnostic d'anémie hémolytique soit secondaire à une lésion maligne de la rate (mais il n'a pas noté de cellules suspectes au splénoGramme) soit primitive et alors de type congénital. De toute façon il conseille la splénectomie.

— Une étude complète des tests d'hémolyse (Dr Dausset, Centre de Transfusion de Paris) confirme l'absence d'anticorps dans le sérum, et montre l'existence d'une hyperbilirubinémie indirecte, avec diminution de la résistance globulaire et réticulocytose. R. G. : Hi = 5,6. Ht = 3,4.

Bilirubine indirecte = 12,8 mmgr.

Réticulocytes = 10 %.

Le 6-5-53 : Nouvelle crise de déglobulisation, avec température à 39°, splénomégalie monstrueuse plongeant dans la fosse iliaque et débordant la ligne médiane. Foie augmenté de volume.

G. R. : 1.860.000. - V.G. = 0,83.

Résistance globulaire : Hi = 4,6. Ht = 2,8.

— Un nouvel examen montre l'absence d'anticorps dans le sérum (Centre de Transfusion de Lyon), tout au plus note-t-on la présence d'auto- et iso-agglutinines froides actives à 1/2, déjà constatées par le Dr Dausset mais sans valeur pathologique en raison de leur taux inférieur à 1/32.

Le 9-5-53 : A eu une transfusion de 250 cc. de sang bien supportée (le 8-5-53). Rhinopharyngite. Antibiotiques. On note l'existence d'un peu de sang dans les selles.

Le 10-5-53 :

Globules rouges : 3.190.000.

Globules blancs : 5.900.

Plaquettes : 20.000.

Le 16-5-53 : G. R. : 2.940.000.

Le 20-5-53 : **Splénectomie** (Dr Marion), sans incidents, d'une rate de 400 grammes. Transfusion de 200 cc. de sang complet. Biopsie hépatique.

Examen du sang veineux et artériel splénique :

— Plaquettes peut-être un peu moins abondantes dans le sang veineux que dans le sang artériel.

— G. R. anisocytaires dans le sang artériel, G. R. d'aspect normal dans le sang veineux.

Le 22-5-53 :

Globules rouges : 3.620.000.

Globules blancs : 8.800.

Plaquettes normales.

Le 11-6-53 :

Globules rouges : 4.500.000.

Plaquettes très abondantes.

Le 26-6-53 : **Examen histo-pathologique** (Dr Plauchu) :

Foie : absence de stéatose, pas de cirrhose, quelques rares flocs inflammatoires péri-portaux.

Rate : profondément modifiée, homogénéisée, disparition des formations lymphoïdes. La rate est largement envahie par des cellules monstrueuses assez volumineuses, noyées dans des amas de G. R. Impression de **sarcomatose ou de réticulo-sarcomatose**.

Le 10-8-53 : L'enfant est revu, il va très bien depuis l'opération. Actuellement rhino-pharyngite :

Globules rouges : 4.260.000.

Globules blancs : 28.600.

Plaquettes : 310.000.

Résumé : Apparition chez un enfant de 13 mois d'une anémie hémolytique, sans signes en faveur d'une anémie constitutionnelle et sans auto-anticorps.

Constatation d'une splénomégalie importante, s'hypertrophiant de façon marquée lors de poussées hémolytiques aiguës du type Lederer-Brill.

— Splénectomie : sarcomatose ou réticulo-sarcomatose splénique.

— Réparation de l'anémie, excellent état un an plus tard.

OBSERVATION XX

M. B... Jean, 54 ans.

Est envoyé, le 13-2-1953, dans le service du Prof. Croizat pour splénomégalie.

Antécédents : En 1946, une polyglobulie à 5.500.000 G. R. avait été constatée (Dr Plauchu) qui était tombée à 4.600.000 après traitement par la Phénylhydrazine.

En 1948, nouvelle poussée polyglobulique à 6.000.000 sans splénomégalie.

Ethylisme.

A l'entrée dans le service : Malade présentant un subictère des conjonctives et de petits éléments purpuriques au niveau des membres inférieurs.

Foie : dur, débordant de 2 travers de doigt.

Rate : énorme dépassant l'ombilic sur la ligne médiane et plongeant dans le pelvis.

Signe du lacet +.

Globules rouges : 3.220.000. - V.G. = 0,93. - Réticulocytes = 2 %.

Globules blancs : 2.800.

Plaquettes : 50.000.

Poly. N.	64
Poly. E.	1
—	65 %
Lympho.	11
M. Mono.	13
G. Mono.	10
Plasmo.	1
—	34 %

Myélogramme : pauvre, très lymphomonocytaire.

Promyélo. N.	1	
Myélo. N.	4	29 %
Métamyélo. N.	11	
Poly. N.	13	
Myélo. E.	1	
Métamyélo. E.	1	4 %
Poly. E.	2	
Erythro. baso.	1	
Erythro. polychr.	4	22 %
Erythro. orthochr.	17	
Lymphocytes	28	
Monocytes	17	46 %
Cell. endoth.	1	

Erythrocytométrie :

V.m. = 85 μ^3 .

D.m. = 7,2 μ .

E.m. = 2,08 μ .

D/E = 3,4.

Il existe donc une pancytopenie, avec moelle assez pauvre.

Les examens montrent par ailleurs l'existence d'une note hémolytique dans l'anémie.

Le 13-2-53 :

Bilirubinémie directe : 0.
indirecte : 0.

Urobilinurie : 0.

Le 16-3-54 :

Bilirubinémie directe : 0.
totale : 4,5.

L'indice hémolytique est très augmenté : 8,7.

Absence d'anticorps hémolytiques, résistance globulaire normale = 4,2 - 3,2.

Enfin, l'œsophagoscopie montre l'existence de signes d'hypertension portale, sous la forme de varices œsophagiennes.

Les tests hépatiques sont peu perturbés :

Gros 3,2.

Mac Lagan 3.

Hanger +.

Protéines 54.

Sérine 31,5
————— = ————— = 1,4.

Globuline 22,5

Prothrombine = 60 %.

Fibrine = 3,96.

B.-W., Kahn, Meinicke = 0.

Splénogramme (Dr Revol) : aspect de réticulose bénigne.

— On pense donc que la rate est responsable de la pancytopenie de la réaction hémolytique et de l'hypertension portale, et on espère que la splénectomie qui tire son indication du volume même de la rate, amènera une amélioration de ces différents syndromes.

Splénectomie (Dr Marion, service du Prof. Santy), le 1-4-53.

Splénectomié d'une rate fibreuse de 5 kgs sans caractère de malignité.

Légère hypertension portale (15-17 cm. d'H 20).

Dans les suites de l'intervention, le taux des G. R. et des G. B. s'améliore :

Le 3-4-53 : G. R. : 5.100.000. - G. B. : 35.000.

Le 13-4-53 : G. R. : 3.100.000. - G. B. : 12.800.

Le 23-4-53 : G. R. : 4.100.000. - G. B. : 26.000.

— Après des suites simples, l'exitus survient dans les quinze jours qui suivent l'intervention dans un tableau de péritonite par occlusion du grêle.

Examen anatomo-pathologique (Dr Plauchu) :

Rate : très congestive, non fibreuse, congestion de la pulpe. Hémorragies, particulièrement dans les formations lymphoïdes et autour d'elles.

On ne voit pas de dépôts pigmentaires.

Foie : cirrhose avec larges travées scléreuses inflammatoires à lymphocytes et nombreux néocanalicules, très intense stéatose diffuse à prédominance périportale.

Résumé : Splénomégalie énorme avec pancytopenie, anémie à caractère hémolytique et hypertension portale, chez un malade ayant présenté antérieurement des poussées de polyglobulie.

Absence d'anticorps hémolytiques. « Hypersplénisme » (?) .

OBSERVATION XXI

B... Marius, 58 ans.

Est envoyé, le 19-1-52, dans le service du Prof. Croizat par le Dr Revol pour anémie.

Antécédents : On ne relève aucun antécédent hémolytique familial. A part une coxalgie de l'adolescent, le sujet n'a aucun antécédent pathologique notable. Ethylisme léger.

Début de l'affection actuelle : Au début de 1951, par l'apparition progressive de pâleur, d'asthénie et de dyspnée d'effort.

En décembre 1951, on constate à l'hôpital Saint-Joseph une anémie à 1.600.000 G. R. avec une V.G. à 1,12. Anisocytose, polychromatophilie, poikilocytose.

Le malade reçoit un traitement à base de fer.

A l'entrée dans le service, le 19-1-52 : Malade au teint bronzé, présentant de l'œdème des membres inférieurs, et une hépatomégalie discrète.

Globules rouges : 2.070.000. - Hb = 46 %. - V.G. = 1,09. - CcHm = 33 %.

Globules blancs : 6.200. Formule normale.

Plaquettes : 70.000.

Erythrocytométrie :

Volume moyen = 101 μ^3 .

Diamètre moyen = 7,18 μ .

Épaisseur moyenne = 2,5 μ .

Indice de sphéricité = 2,8.

Courbe de Price-Jones dimorphe, avec un clocher macrocytaire à 8 μ .

— Chimisme gastrique normal.

Recherche du sang dans les selles : négatif.

B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.

Myélogramme : réaction érythroblastique avec quelques éléments mégalo-blastiques.

Myéloblaste	1	
Polymyélocyte n.	2	
Myélocytes n.	20	65 %
Métamyélo. n.	11	
Poly. neutro.	31	
Myélocytes éosino.	3	
Proérythroblastos	5	
Erythroblastos baso.	16	35 %
Erythro. polychr.	10	
Mégalo-blastos orth.	4	

Monocyte	1
Plasmocytes	3

Bilirubinémie directe : 0.

totale : 0,6 u. H.V.D.B.

Tests hépatiques :

Protéines totales : 74 o/oo.

Sérine : 35,5.

Globuline : 38,5.

Sérine

———— = 0,9.

Globuline

Gros 1,8.

Mac Lagan 3,5.

Hanger +.

— Jusqu'au 9-2-52, le malade reçoit 13 transfusions de globules lavés correspondant à 6 l. 500 de sang total, de fer par voie buccale, de la méthionine, et de la vitamine B12. La numération remonte :

Le 9-2-52 :

Globules rouges : 4.200.000.

Globules blancs : 4.000.

Du 9-2-52 au 7-4-52 : thérapeutique martiale par voie buccale.

Le 7-4-52 :

Globules rouges : 2.220.000.

Globules blancs : 7.200.

Myélogramme : 19 % d'érythroblastes sans tendance mégaloblastique.

Le 12-4-52 (après 5 transfusions de 500 cc. de sang total) :

Globules rouges : 3.970.000.

Globules blancs : 7.200.

Le 10-6-52 : Nouvelle rechute. G. R. : 2.080.000 et poussée ictérique transitoire.

Le 28-6-52 (après 7 l. 500 de sang total) :

Globules rouges : 3.710.000.

Globules blancs : 10.000.

Pendant six mois le malade se maintient sans thérapeutique.

Le 1-12-52 : G. R. : 1.500.000. - V.G. = 1,10.

Le 24-12-52 (après 6 l. de sang) : G. R. : 3.500.000.

Le 2-253 : On note l'existence d'une **splénomégalie** débordant de 2 travers de doigt. Le foie est dur et déborde d'autant.

La **pigmentation** naturelle du malade s'est exagérée particulièrement aux plis de flexion. On discute l'hémochromatose post-transfusionnelle.

Le 25-2-53 (après 10 transfusions de 0 l. 500 + 525 mmrg. d'A.C.T.H. en trois semaines). G. R. = 3.800.000.

Ponction-biopsie hépatique (après 25 l. 500 de sang). L'examen du fragment (Dr Plau-chu) montre :

1) une **cirrhose** avec sclérose périportale, peu inflammatoire, contenant de nombreux néocanalicules.

2) une **stéatose** modérée périportale.

3) une **imprégnation pigmentaire** de certaines cellules hépatiques.

— Par ailleurs, l'hyperglycémie provoquée ne montre pas d'anomalie de la courbe.

— Il n'y a pas de déficit endocrinien.

Le malade est mis au traitement hépato-protecteur + androgènes.

Le 22-4-53 : G. R. : 2.090.000.

Bilirubinémie directe : 0.

totale : 2,5.

Urobilinurie : + +.

Myélogramme : 37 % d'érythroblastes.

Indice hémolytique : 2,3 (doublé).

Fer sérique : 243 γ .

Il existe donc un facteur hémolytique certain, mais la recherche de facteurs hémolytiques globulaires ou sériques (fragilité globulaire, existence d'anticorps) demeure négative.

Le malade, devant l'échec des autres thérapeutiques, reçoit encore une série de transfusions (10 litres en tout).

Le 12-6-53 :

Globules rouges : 4.100.000. - Réticulocytes 1 %.

Urobilinurie : 0.

Bilirubinémie directe : 0.

totale : 1,5 u. H.V.D.B.

Le 18-6-53 : G. R. 4.300.000.

Le 21-7-53 : Poussée ictérique sans décoloration des matières.

Tests hépatiques très positifs, la formule est celle d'un ictère mixte.

Sang :

Gros 1,2.

Mac Lagan 12,3.

Hanger + + +.

Cholestérol 1 gr.

Protéines 86 o/oo.

Sérine	33
Globuline	53

Bilirubinémie totale : 14,8.

Urines :

Albumine 0,60.

Hémossidérine +.

Hémoglobine 0.

Urobiline + +.

Pigments biliaires + +.

Sels biliaires +.

Le 5-8-53 :

Bilirubinémie indirecte : 3 unités H.V.D.B.

totale : 5,5 unités H.V.D.B.

Globules rouges : 1.650.000.

Le 31-8-53 (après 5 l. 500 de sang) : G. R. : 3.920.000.

Nouvelle poussée de déglobulisation en décembre.

Le 5-12-53 :

Globules rouges : 1.920.000. - Fer sérique = 252. - Urobiline +.

Bilirubinémie = 6 unités H.V.D.B.

Essai de P32 à doses très faibles, transfusions.

Le 5-3-54 (après 8 l. de sang) :

Globules rouges : 3.530.000.

Résistance globulaire : Ht = 4,6. Ht = 2,8.

Test de Coombs direct légèrement +.

Résumé : Anémie importante mégaloblastique avec hépato-splénomégalie chez un éthylique, existence d'un facteur hémolytique indiscutable. Echec de l'hépatothérapie, succès des transfusions, mais rechutes successives. Exagération de la pigmentation cutanée, et hypertrophie hépatique témoignant d'une hémochromatose post-transfusionnelle vérifiée par ponction-biopsie hépatique après 25 litres de sang.

Il semble bien s'agir d'une anémie hémolytique secondaire chez un cirrhotique.

OBSERVATION XXII

M. D... Joseph, 48 ans.

Est envoyé, le 15-6-1953, par le Dr Revol dans le service du Prof. Croizat pour hépatosplénomégalie avec anémie et subictère.

Antécédents : Pas d'antécédents hémolytiques familiaux. Lui-même a toujours été en bonne santé et accuse un léger éthylisme.

Début de l'affection actuelle : En août 1952, par un ictère sans température précédé d'une période d'asthénie et de dyspnée d'effort avec urines hypercolorées, mais sans décoloration des selles.

En 20 jours l'ictère régresse laissant une asthénie marquée avec dyspnée d'effort.

— En octobre 1952, **pneumonie traînante** avec signes radiologiques persistant un mois et demi.

— Les mois suivants l'entourage du malade constate une pâleur progressive et en mai 1953 nouvelle **poussée ictérique** présentant les mêmes caractères que précédemment.

Le 5-6-53 :

Globules rouges : 1.900.000. - Hb = 37 %. - V.G. = 1,02.

Globules blancs : 6.000.

A l'entrée dans le service, le 15-6-53 :

Malade apyrétique, pâle et subictérique.

Hépatomégalie débordant d'un travers de main.

Splénomégalie, dure, débordant de 3 travers de doigt.

Globules rouges : 2.160.000. - Hb = 42 %. - V.G. = 1. - Réticulocytes = 1,2 %.

Globules blancs : 8.000.

Poly. N.	44
Poly. E.	2
Lympho.	21
M. mono.	28
G. mono.	5

Plaquettes normales.

Erythrocytométrie : Poïkilocytose avec anisocytose. **Courbe de Prices-Jones** très étalée.

V.m. = 108 μ^3 .

E.m. = 2,5 μ .

D.m. = 7,4 μ .

D/E = 3.

Myélogramme : moelle très riche érythroblastique.

Hémocytoblaste	0,5	
Myéloblaste	0,5	
Paramyéloblastes	2	
Myélo. N.	7	14,5 %
Métamyélo. N.	3,5	
Poly. N.	4	
Myélo E.	1	2,5 %
Métamyélo. E.	1,5	
Proérythro.	15,5	
Erythro. baso.	24,5	
Erythro. polychr.	8	70 %
Erythro. orthochr.	4	
G. R. N.	5,5	
Erythro. ferriprive	12,5	
Lympho.	5	5,5 %
M. mono.	0,5	

- **Bilirubinémie** directe : 0.
indirecte : 2,5 unités H.V.D.B.
- **Urobiline** + + +.
- **Séro-diagnostic**, leptospiroses, typhoïde, paratyphoïde A et B : négatif.
- **Tests hépatiques** :
 - Gros 2,8.
 - Mac Lagan 4,1.
 - Hanger +.
- B.-W., Kahn, Meinicke : négatifs.
- **Résistance globulaire** :
 - Osmotique : $H_i = 4,4$, $H_t = 2,6$.
 - Mécanique : normale.
 - Acclie : normale.

Absence d'anticorps agglutinants ou hémolysants.

Ponction-biopsie hépatique :

Examen anatomo-pathologique (Dr Plauchu). Cirrhose certaine avec sclérose contenant de nombreux néocanalicules. Absence de stéatose. Les cellules sont bourrées de pigments, et cette pigmentation est diffuse.

Après avoir reçu deux transfusions de sang total bien supportées, le malade sort du service le 21-6-53. Il suit chez lui un traitement de vit. B12, Méthionine-Choline, puis extraits de foie.

Le 1-12-53 : A l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire le malade fait une poussée anémique :

Globules rouges : 1.140.000.

Globules blancs : 8.600.

Après un mois de traitement par sulfamides, la Chloromycétine, puis le Rimifon, l'épisode pulmonaire qui s'est accompagné d'un épanchement pleural et d'un gros cœur a régressé. L'inoculation du liquide pleural ne tuberculise pas le cobaye.

— Entre temps, le malade a reçu 5 litres de sang et l'anémie est en régression.

Le 8-1-54 : Globules rouges : 3.380.000.

Le 4-2-54 : Globules rouges : 3.300.000. - V.G. = 1.

Erythrocytométrie :

Volume moyen = $90 \mu^3$.

Diamètre moyen = 7μ .

Épaisseur moyenne = $2,3 \mu$.

Indice de sphéricité = 3,1.

Bilirubinémie directe : 0.

totale : 0,8.

Tests hépatiques :

Gros 1,5 +.

Hanger +.

Mac Lagan 3.

La recherche du sang dans les selles est négative, il n'y a pas de varices œsophagiennes.

Le 1-6-54 : Devant la persistance du syndrome hémolytique on décide la splénectomie.

Résumé : Anémie hémolytique acquise sans auto-anticorps, avec subictère et splénomégalie chez un cirrhotique.

OBSERVATION XXIII

M. V... Victorien, 48 ans.

Est envoyé, le 27-12-1952, dans le service du Prof. Croizat pour leucose myéloïde.

Antécédents : Rien à signaler en dehors d'un éthylisme à près de 2 litres.

Début de l'affection : Trois mois plus tôt.

A l'entrée : Splénomégalie monstrueuse occupant tout l'hypocondre gauche jusqu'à 4 travers de doigt du pubis et débordant la ligne médiane de 3 travers de doigt.

Globules rouges : 3.220.000. - Hb = 60 %. - V.G. = 0,93. - Réticulocytes = 15 %.

Globules blancs : 95.200.

Promyélo. N.	10
Myélo. N.	19
Métamyélo. N.	4
Myélo. E.	5
Poly. E.	2
Poly. N.	49
Lympho.	8
M. mono.	1
G. mono.	2

Myélogramme : moyennement riche.

Myéloblastes	2
Promyélo. N.	11
Myélo. N.	31 83 %
Métamyélo. N.	20
Poly. neutro.	21
Myélo. E.	1
Métamyélo. E.	1 4 %
Poly. E.	2
Erythro. baso.	2
Erythro. polychr.	1 4 %
Erythro. ortho.	1
Lymphocytes	7 %

Sang :

Bilirubine directe :

totale : 0,6 unité H.V.D.B.

Urines :

Albumine : 0.

Pigments biliaires : 0.

Sels biliaires : 0.

Urobiline : 0.

Le malade subit une série de séances de **radiothérapie splénique** (1.075 r en tout) et sort du service en excellent état.

Le 31-1-53 :

Globules rouges : 3.700.000.

Globules blancs : 4.800. Formule normale.

Le 3-3-53 : Le malade revient dans le service :

Globules rouges : 3.110.000. - Hb = 68 %. - V.G. = 1,03.

Globules blancs : 4.800. Formule sensiblement normale (mais 9 % d'éléments jeunes).

Erythrocytométrie :

V. moy. = 85 μ^3 .

D. moy. = 6,66 μ .

E. moy. = 2,44 μ .
D/E = 2,7.

Myélogramme : Erythroblastose considérable.

Promyélo. N.	2	
Myélo. N.	10	34 %
Métamyélo. N.	8	
Poly. N.	14	
Erythro. baso.	2	
Erythro. polychr.	24	62 %
Erythro. orthoch.	36	
Lympho.	2	
Monocytes	2	4 %

— On pense à une réaction hémolytique et on pratique une perfusion de 500 cc. de sang total.

— Les examens confirment l'existence d'un processus hémolytique.

Le 7-3-53 :

Bilirubinémie directe : 0.
totale : 2,5 unités H.V.D.B.

Urobilinurie : 0.

Le 18-3-1953 :

Bilirubinémie directe : 0.
indirecte : 3,5.

Urobilinurie +.

Le **splénogramme** (Dr Revol) montre un étalement constitué en majeure partie d'éléments altérés : noyaux réticulaires, débris cellulaires, amas de fibrine avec grains de pigments assez nombreux, mais en outre surtout par endroits, îlots myéloïdes indiscutables comprenant des myélocytes, des érythroblastes parfois jeunes, des mégacaryocytes, beaucoup de plaquettes.

A partir du 16-3-53, apparaît un syndrome infectieux avec signes congestifs pulmonaires, éruption pustuleuse inguino-scrotale, température à 39°.

— La recherche des anticorps hémolysants est négative.

La **résistance globulaire** osmotique est diminuée : Hi = 5,4. Ht = 3,2.

Le 25-3-53 :

Globules rouges : 3.880.000.

Globules blancs : 5.200.

Le 28-3-53 : Est emmené par sa famille qui refuse de le laisser à l'hôpital.

Résumé : Anémie hémolytique de moyenne importance, avec réaction érythroblastique médullaire intense, au cours d'une leucose myéloïde traitée par radiothérapie splénique. Absence d'anticorps. Fragilité globulaire.

OBSERVATION XXIV

M. B... Benoit, 59 ans.

Est envoyé, le 18-7-1949, dans le service du Prof. Croizat par le Dr Revol.

Antécédents : Pas d'antécédents particuliers.

Début de l'affection : En juillet 1949, par l'apparition d'adénopathies multiples, sans splénomégalie et sans anémie malgré l'envahissement lymphocytaire de la moelle.

Globules rouges : 4.836.000.

Globules blancs : 25.000.

Myélogramme :

Lymphocytes 89,5 %.

Lignée granuleuse : 6,5 %.

Erythroblastes : 2,5 %.

Le malade subit 7 séances de téléradiothérapie et l'on note un chiffre de G. R. pratiquement inchangé, et une érythroblastose médullaire à 12 %.

Le 23-11-1950, poussée anémique à 2.000.000. Le malade est transfusé et quelques séances de radiothérapie sont pratiquées.

Le 18-1-51 (après 3 l. de sang) : G. R. : 4.160.000.

— De novembre 1950 à mai 1952 le malade présentera quelques poussées anémiques, mais malgré trois séries de séances de radiothérapie on réussira à maintenir le taux des G. R. entre 3 et 4 millions par quelques transfusions de sang (9 l. en 16 mois).

— Le 8-5-52, le malade est revu avec une anémie à 2.040.000 en dehors de toute poussée leucosique, il dit avoir eu à plusieurs reprises des « urines très foncées » en particulier après les expositions au froid. A ce moment, la rate, que l'on percevait à bout de doigt antérieurement, est franchement hypertrophiée (3 travers de doigt).

A partir de mai 1952, date d'apparition de cette splénomégalie qui ne cessera de s'hypertrophier, l'anémie ira en s'aggravant malgré des transfusions pratiquées à un rythme croissant.

En septembre 1952, un traitement de **Cortisone** par voie buccale, 150 mmgr. par jour pendant trois semaines, n'amène aucune amélioration notable.

De mai 1952 à mai 1953, l'anémie se maintient aux environs de 2.500.000 G. R. malgré des perfusions très fréquentes (35 litres de sang en un an).

Les examens montrent en mai 1953 des signes d'hémolyse :

— Subictère.

— **Urobilinurie** constante, augmentant après les transfusions.

— Déglobulisation rapide malgré des transfusions.

— **Bilirubinémie** normale (inférieure à 0,6 unités H.V.D.B.), mais **indice hémolytique** doublé :

Urobilinogène fécal = 128 mmgr. 90.

Urobilinogène urinaire = 7 mmgr. 30.

Indice hémolytique = 2,3.

— **Le fer sérique** est bas = 90 γ .

— **La recherche des anticorps hémolytiques** est négative.

La résistance globulaire osmotique est légèrement diminuée : $H_i = 5$, $H_t = 3,2$.

— Le teint du malade étant devenu bronzé, son foie étant gros et dur on recherche l'existence d'une hémochromatose post-transfusionnelle (il n'existe par ailleurs pas de glycosurie mais les tests hépatiques sont franchement positifs) :

Gros 1,9.

Hanger +++.

Mac Lagan 3.

Le 22-5-53 : Ponction-biopsie hépatique.

Examen anatomo-pathologique (Dr Plauchu) :

Lésions de leucose lymphoïde entre lesquelles le parenchyme sain est bourré de granulations ferrugineuses brunes avec Pearls très positif. (Le malade a reçu 47 litres de sang depuis le début de sa maladie.)

Malgré 13 l. 500 de sang, perfusés du 22-5-53 au 9-9-53, l'anémie va en s'aggravant.

Le 26-8-53 : G. R. : 1.570.000. Fer sérique = 133 γ .

La rate déborde l'ombilic sur la ligne médiane et déborde les fausses côtes de 6 à 7 travers de doigt.

Le 9-9-53, à la suite d'un épisode pleuro-pulmonaire trainant de la base gauche, le malade meurt quatre ans après le début de sa maladie.

Résumé : Anémie apparue plus d'un an après le début d'une leucose lymphoïde et bien équilibrée pendant six mois par quelques perfusions. Apparition d'une splénomégalie importante, coïncidant avec une aggravation de l'anémie qui nécessite des quantités croissantes de sang pour être équilibrée à un taux très bas, et qui prend un caractère hémolytique. Absence d'anticorps hémolytiques. Découverte d'une hémochromatose post-transfusionnelle après transfusion de 47 litres de sang.

OBSERVATION XXV

M. M... Victor, 63 ans.

Entre, le 27-11-1950, dans le service du Prof. Croizat pour **leucose lymphoïde**.

Antécédents : Aucun antécédent familial notable. Le malade a été gastrectomisé en 1946 pour ulcère.

Début de l'affection actuelle : En août 1948, par l'apparition de ganglions inguinaux et axillaires et d'une splénomégalie :

Globules rouges : 3.650.000.

Globules blancs : 94.800.

Le malade est traité par téléradiothérapie et radiothérapie locale avec succès ; nouveau traitement radiothérapique en mars 1949, puis au mois d'août 1950. A cette époque la radiothérapie s'avérant inopérante, le malade est mis au radiophosphore (P32). Jusqu'en janvier 1952, le malade ne reçoit pas d'autre thérapeutique (8 doses de P32 de 2 à 5 mc.), le chiffre des leucocytes ne dépasse pas 20.000, le taux des G. R. se maintient entre 3 et 4 millions.

— C'est au bout de quatre ans d'évolution, au début de l'année 1952 que va apparaître une **anémie** qui nécessitera des transfusions à un rythme progressivement croissant :

— 22-1-52 : G. R. : 2.680.000.

— 12-2-52 (après 1 l. 500 de sang) : G. R. : 4.200.000.

— 18-5-52 : G. R. : 3.300.000.

— 10-6-52 (après 2 l. 500 de sang) : G. R. : 4.780.000.

— 11-8-52 : G. R. : 2.220.000.

— 29-9-52 (après 6 l. de sang) : G. R. : 2.850.000.

Le malade est alors mis à la **Cortisone** (2 gr. en 20 jours) et au P32.

Le 10-11-52 : G. R. : 4.000.000. La rate déborde d'un travers de main.

— En janvier 1953, nouvelle poussée anémique aux environs de 2 millions, nécessitant 5 l. 500 de sang en cinq semaines pour atteindre 3.500.000 G. R.

— Rechute de l'anémie en avril 1953 (1.680.000 G. R.) à l'occasion d'une poussée ganglionnaire.

— Des examens pratiqués au cours de cette période plaident en faveur d'un facteur hémolytique dans la pathogénie de l'anémie :

Le 23-4-53 :

Urobilinurie ++.

Bilirubinémie directe : 0.

indirecte : 0,9.

Le 16-5-53 :

Urobilinurie ++.

Bilirubinémie directe : 0.

indirecte : 0,6.

Fer sérique 320 γ .

Le 28-6-53 : Urobilinurie +.

— Le **myélogramme** semble témoigner de l'existence d'une érythropoïèse déficiente qui joue sûrement un rôle de premier plan dans cette anémie.

Erythroblastose : 8 %, moelle bourrée de lymphocytes.

— **Recherche des anticorps hémolytiques** négative.

Fin mai, le malade, grâce aux transfusions, est à nouveau à plus de 4 millions de G. R., cependant sa pigmentation cutanée naturellement accusée, a considérablement foncé, et une cicatrice de laparotomie est devenue franchement brune, le foie est dur et déborde de 3 travers de doigt, malgré l'absence de glycosurie et de troubles endocriniens, il faut penser à une hémochromatose post-transfusionnelle, après transfusion de 22 litres de sang.

Le 9-6-53 : Ponction-biopsie du foie.

Examen anatomo-pathologique (Dr Plauchu) :

Parenchyme hépatique normal.

Lésions de leucose lymphoïde en amas et diffuses dans les capillaires.

Pigmentation importante de certaines plages de cellules hépatiques. Absence de cirrhose.

— Courant juin, l'anémie rechute à 2.800.000 G. R., et malgré 1 gr. 50 de Cortisone et 4 litres de sang, demeure aux environs de 3.000.000. Rate de 4 travers de doigt.

— La radiothérapie splénique aboutit également à un échec et l'anémie atteint 1.670.000 G. R. le 10-8-53 en dehors de toute poussée leucosique.

Après 12 transfusions de 0 l. 500 de sang complet le malade est à 3.320.000 le 26-9-53.

Il reçoit quatre transfusions ambulatoires jusqu'en décembre où à la suite d'une congestion pulmonaire il présente une rechute, il reçoit trois nouvelles transfusions en décembre-janvier.

Le 13-4-1954, malgré une poussée leucosique à 83.400 leucocytes, le malade ne présente pas une anémie marquée (3.680.000 G. R.) et va bien.

Résumé : Anémie survenue au bout de quatre ans d'évolution chez un malade présentant une leucose lymphoïde. L'origine de l'anémie semble mixte : hypoplasie médullaire, et petit facteur hémolytique. La recherche des anticorps est négative. Une hémochromatose post-transfusionnelle a été constatée après 22 l. 500 de sang total.

OBSERVATION XXVI

M. C... Georges, 40 ans.

Entre, le 4-12-52, dans le service du Prof. Croizat pour anémie.

Antécédents : Aucun antécédent hémolytique familial.

Urétrite à colibacilles dont la dernière poussée en 1952 a parfaitement réagi à la Tifomycine.

Gingivorragies répétées depuis deux ou trois ans.

En juin-juillet 1952, épistaxis répétées (le malade découvre à cette époque une fuite de gaz dans son appartement).

Début de l'affection : En octobre 1952, apparition de céphalées. Le malade pâlit et devient subictérique. Une numération globulaire révèle une anémie à 2.250.000 G. R. qui après un traitement de vit. B12 +, extraits de foie s'amende légèrement (2.800.000 G. R.).

A l'entrée dans le service du Prof. Croizat, le 4-11-52, le malade présente un teint jaune paille, il est très asthénique.

A l'examen, on perçoit le pôle inférieur de la rate.

Le foie déborde d'un demi-travers de doigt.

Globules rouges : 1.310.000. - Hb = 20 %. - V.G. = 0,79. - D. moy. = 7,2 μ .

Globules blancs : 7.800.

Formule :

Poly. neutro.	51
Poly. éosino.	1
Lymphocytes	27
Moyens mono.	14
Grands mono.	17

Plaquettes : 60.000 isolées.

Myélogramme : moelle de richesse normale avec lésions ferriprives des érythroblastes.

Leucoblaste	1
Myéloblastes	4
Promyélo. N.	5
Myélo. N.	30 62 %
Métamyélo. N.	15
Poly. N.	12

Erythroblastes baso.	8
Erythro. polychr.	7 26 %
Erythro. ortho.	11
Lympho.	3
Plasmo.	3 6 %

Donc, tableau d'anémie hypochrome et normocytaire, avec thrombocytopénie chez un sujet présentant une uréthrite à colibacilles et étant resté soumis pendant le mois qui a précédé la déclaration de l'anémie à des émanations de gaz d'éclairage.

Du 4-12-52 au 28-12-52, le malade est traité par des **perfusions de sang** (1 l. de sang complet et 1 l. 800 de G. R.) + Méthionine + Nucléotides de pentose.

L'anémie se répare partiellement.

Le 28-12-52 :

Globules rouges : 3.560.000. - V.G. = 1,08.

Globules blancs : 6.000.

Plaquettes rares.

— Le myélogramme montre une érythroblastose à 16 %.

— L'examen des urines montre l'absence d'urobiline.

Du 29-12-52 au 26-1-53, le malade est traité par la **Cortisone buccale** 100 mmgr. par jour pendant 18 jours, puis 50 mmgr. par jour, l'anémie se répare et le 26-1-53 le malade part en convalescence sur la Côte d'Azur très amélioré :

Globules rouges : 3.550.000.

Globules blancs : 8.200.

Plaquettes : 84.000.

Très rapidement cependant se dessine une rechute, en même temps qu'apparaît une éruption purpurique des membres inférieurs et un scotome central.

L 12-2-53 : Le malade revient dans le service dans un état grave :

Globules rouges : 1.100.000. - V.G. = 0,31.

Globules blancs : 3.600.

Le **myélogramme** montre une moelle pauvre dont les éléments granuleux sont tous un peu atypiques, avec une **anérythroblastose** pratiquement totale.

A la suite d'une transfusion compatible, le malade présente une grande hémoglobinurie.

Du 12-2-53 au 15-3-53, le malade est traité par des perfusions (13 perfusions de 500 cc. de sang complet + 6 perfusions de 300 cc. de G. R. purs mieux supportés).

Les transfusions de sang complet (5 l.) semblent aggraver l'anémie dans laquelle existe un facteur hémolytique traduit par :

— une **urobilinurie** massive constante,

— une **hémosidérinurie** (dans les urines de la nuit),

— et un **indice hémolytique** à 28.

La bilirubinémie indirecte à 0,5 unité H.V.D.B.

La **recherche des anticorps** est négative, la R. G. osmotique est légèrement diminuée ; $H_i = 5,3$. $H_t = 4$.

Le 26-2-53 :

Globules rouges : 1.600.000.

Globules blancs : 6.000.

On passe alors aux transfusions de G. R. déplasmatisés qui sont mieux supportés.

Le 6-3-53 : G. R. : 3.200.000.

Le 11-3-53 : G. R. : 2.730.000.

La rate déborde maintenant les fausses côtes de 2 travers de doigt.

Le **myélogramme** (14-3-53) montre une moelle relativement plus riche, avec des myéloblastes et des prémyélocytes suspects. Erythroblastose à 10 %.

Du 15-3-53 au 27-3-53, les perfusions sont arrêtées et le malade est mis aux extraits de moelle fraîche. Cette thérapeutique se solde par un échec, l'anémie progresse.

Le 24-3-53 : G. R. : 2.160.000.

Du 27-3-53 au 12-4-53, on reprend les perfusions à titre pré-opératoire ayant décidé devant l'échec des différentes thérapeutiques de tenter la splénectomie dont on espère qu'elle amènera au moins une régression du facteur hémolytique, et rendra ainsi aux transfusions leur efficacité.

Le 8-4-53 (après 2 l. 500 de globules rouges) : G. R. : 3.380.000.

Le malade va mieux mais présente des gingivorragies et des épistaxis.

Le 15-4-53 : Splénectomie (Dr Saubier, service du Prof. Santy).

Splénectomie d'une rate de 600 grammes. Biopsie hépatique. Perfusion de 1 l. 500 de G. R. le jour même.

L'examen du sang artériel et veineux splénique montre l'absence d'anticorps et une résistance osmotique normale ($H_i = 4$, $H_t = 2,8$).

L'examen anatomo-pathologique de la rate (Dr Plauchu) montre une rate très congestive avec dilatations des sinus gorgés de G. R. et suffusions hémorragiques dont certaines à topographie périfolliculaire. Très discrète surcharge pigmentaire qui est révélée assez importante par la coloration de Pearls et qui intéresse uniquement la pulpe rouge.

Le foie présente une surcharge pigmentaire nette, qui apparaît véritablement monstrueuse après coloration de Pearls. Cette surcharge est maxima à la périphérie du lobule. Sclérose très discrète.

Le 16-4-53, perfusion de 1 litre de sang.

Les jours suivants, perfusions quotidiennes de 0 l. 500, dès le troisième jour après l'intervention les gingivorragies et les épistaxis rétrocedent et le chiffre des G. R. se maintient entre 2.500.000 et 3.200.000.

Les plaquettes demeurent cependant très rares.

Et le **myélogramme** montre une moelle pauvre, anérythroblastique avec réaction réticulo-endothéliale nette.

Au huitième jour, après l'intervention, le malade meurt brutalement dans un tableau de coma avec hyperthermie.

Résumé : Anémie aplastique avec pancytopenie, splénomégalie et syndrome hémolytique. Absence d'anticorps. Echec de la Cortisone. Décès dans les suites de la splénectomie. Surcharge pigmentaire du foie après 20 litres de sang.

OBSERVATION XXVII

P... Jean-Paul, 5 ans.

Est envoyé, le 4-1-51, dans le service du Prof. Croizat pour anémie.

Antécédents : On ne relève aucun antécédent hémolytique familial. L'enfant a présenté un mois auparavant une angine rouge, puis à la suite de celle-ci (qui avait été traitée par la **Cryogénine**), il a présenté une albuminurie massive (en réalité pseudo-albumine) et une anémie.

A l'entrée, le 4-1-51, on pense à une anémie hémolytique consécutive à une intolérance médicamenteuse (Cryogénine). La bilirubinémie indirecte est normale : 0,6 unité H.V.D.B.

La résistance globulaire est normale : $H_i = 4,6$, $H_t = 3,8$.

Mais il existe une anémie avec importante régénération globulaire :

Globules rouges : 1.900.000. - Hb = 50 %. - V.G. = 1,3.

Globules blancs : 12.400.

Formule :

Poly. neutro.	55
Poly. éosino.	1
	— 56 %
Lymphocytes	19
Moy. mono.	13
Mono.	10
	— 42 %
Cell. endoth.	2
Réticulocytes	2 %
	3 %

Erythro. poly.	4	
Erythro. ortho.	1	
G. R. N.	4	
	—	9 %

Myélogramme :

Myélocyte neutro.	1	
Métamyélo. neutro.	5	18 %
Poly. neutro.	12	
Proérythroblastes	4	
Erythro. baso.	7	
Erythro. polychr.	37	73 %
Erythro. polychr.	19	
G. R. nucléés.	6	

Le test de Coombs est négatif.

L'enfant reçoit une perfusion de 300 cc. de sang complet le 5-1-51 et l'anémie se répare rapidement.

Le 6-1-51 : G. R. : 2.370.000. - V.G. = 0,99.

Le 9-1-51 : G. R. : 3.340.000.

L'enfant quitte le service le 9-1-51.

Résumé : Anémie hémolytique sans anticorps survenue dans les suites d'une angine traitée par un médicament à base de cryogénine. Résultat excellent d'une simple transfusion.

OBSERVATION XVIII

B... Jean-Noël, 4 ans 1/2.

Est envoyé dans le service du Prof. Croizat, par le Dr Revol, le 19-3-52, pour anémie aiguë.

Antécédents : On ne relève aucun antécédent hémolytique familial. L'enfant s'est toujours bien porté.

Début de l'affection actuelle : Le 8-3-52, la grand-mère de l'enfant lui donne quelques cuillerées à café d'un « sirop pour les vers » contenant de la santonine, de la fougère mâle, du semen contra, etc...

Trois jours plus tard, le 11-3-52, l'enfant accuse brutalement un état d'asthénie marquée, qui s'accompagne d'une réaction fébrile.

Cet état va progressant et le 18-3-52, le médecin traitant constate une anémie à 2.300.000 G. R. avec hépato-splénomégalie.

Le 19-3-52 : Le Dr Revol voit le malade et constate une anémie marquée avec absence presque totale d'érythroblastose médullaire.

Globules rouges : 1.280.000. - Hb = 25 %. - V.G. = 0,9.

Globules blancs : 9.300.

Myélogramme :

Hémocytoblaste	1,5	
Paramyélobl.	0,5	5,5 %
Myéloblastes	3,5	
Promyélo. neutro.	5	
Myélo. neutro.	16,5	47,5 %
Métamyélo. neutro.	8,5	
Polyn. neutro.	17,5	
Myélo. éosino.	3,5	
Métamyélo. éosino.	0,5	11,5 %
Poly. éosino.	7,5	

Proérythroblaste	1	
G. R. N.	0,5	1,5 %
Lymphocytes	22,5	
M. mono.	7	32 %
Grands mono.	1	
Lymphoblaste	1,5	
Hémohistioblastes	0,5	4 %
Plasmocytes	2	

A l'entrée dans le service, le 19-3-52, malade en état d'anémie aiguë auquel on pratique une transfusion d'urgence de 500 cc. de sang.

Splénomégalie débordant les fausses côtes de 3 travers de doigt.

Hépatomégalie de 2 travers de doigt.

Le 20-3-52 :

Globules rouges : 2.300.000. - Hb = 38,6 %. - V.G. = 0,82.

Globules blancs : 9.600.

Plaquettes normales.

Erythrocytométrie : Il existe une **microsphérocytose** marquée :

Volume moyen : $V = 81 \mu^3$.

Diamètre moyen : $D = 5,7 \mu$.

Épaisseur moy. : $e = 3,11 \mu$.

Indice de sphéricité : $D/E = 1,8$.

L'anémie se répare spontanément.

Le 24-3-52 : G. R. : 2.490.000.

Le 26-3-52 : G. R. : 3.200.000.

En même temps l'érythroblastose médullaire tend à redevenir normale :

Myélogramme (le 26-3-52) :

Myéloblastes	6	
Promyélocytes	9	
Myélocytes	11	
Métamyélocytes	7	67 %
Poly. neutro.	34	
Poly. éosino.	3	3 %
Erythro. baso.	3	
Erythro. polychr.	5	13 %
Erythro. ortho.	4	
G. R. N.	1	
Lymphocytes	10	
Monocytes	3	13 %

Le 27-3-52 : La **recherche d'anticorps** complets et incomplets, agglutinants et hémoly-sants est négative aux différentes températures.

Le malade est mis aux extraits de foie et au complexe vitaminique B.

Le 30-3-52 :

Globules rouges : 3.000.000. - V.G. = 0,83.

Globules blancs : 8.000.

Volume globulaire moyen = $83 \mu^3$.

Urines : Urobiline +.

Le malade reçoit une perfusion de 500 cc. de sang.

Le 1-4-52 :

Globules rouges : 4.140.000.

Globules blancs : 8.200.

Tests hépatiques :

Gros 2,6.
Mac Lagan 6.
Hanger ++.

Bilirubinémie directe : 0.

indirecte : 0,8.

Le 3-4-52 : G. R. : 3.950.000. - V.G. = 0,79.

Myélogramme :

Hémohistioblastes	2	
Myéloblastes	6	
Promyélocytes N.	4	
Myélocytes	11	63 %
Métamyélo.	14	
Poly. neutro.	28	
Myélo. éosino.	2	
Poly. éosino.	1	3 %
Proérythroblastes	2	
Erythro. baso.	5	
Erythro. polychr.	3	25 %
Erythro. ortho.	6	
G. R. N.	9	
Lymphocytes.	3	
Monocytes	3	6 %

Le malade sort en excellent état.

Résumé : Anémie hémolytique aiguë du type Lederer-Brill, survenue à la suite de l'ingestion d'un médicament contenant des substances hémolytiques. Erythroblastopénie médullaire passagère. Guérison rapide avec deux transfusions.

CHAPITRE IX

POSITION ACTUELLE DU PROBLÈME DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ACQUISES

A l'issue de cette étude, il apparaît que les travaux de ces dernières années ont fait progresser considérablement la question des A. H.

Nous allons maintenant envisager en manière de synthèse quelle est la place actuelle des syndromes hémolytiques acquis dans le cadre des anémies hémolytiques, de l'immuno-hématologie et de la pathologie générale.

I. Dans le cadre des anémies hémolytiques.

— **La maladie hémolytique du nouveau-né** est actuellement bien connue, la mise en évidence d'incompatibilités Rh ou ABO en a éclairci le mécanisme, et si certains problèmes ne sont pas encore résolus tels que celui de la responsabilité respective de l'hyperbilirubinémie et des anticorps dans la pathogénie des lésions nerveuses, sa signification de maladie d'iso-immunisation est bien établie.

— **Les anémies hémolytiques constitutionnelles** forment également un groupe bien individualisé dont les caractères cytologiques et cliniques sont actuellement bien connus ; leur thérapeutique n'a pas progressé depuis l'avènement de la splénectomie, qui, tout au moins pour la maladie de Minkowski-Chauffard, constitue un excellent traitement.

Ces A. H. constitutionnelles semblent bien procéder d'une tare de caractère génétique dont la traduction, avant tout globulaire, peut également être osseuse ou nerveuse. La découverte d'anomalies du métabolisme de l'hémoglobine et de l'existence d'« hémoglobines anormales » a apporté des données nouvelles à leur connaissance et représente le centre actuel d'intérêt de leur étude.

— En regard des deux types précédents, **les syndromes hémolytiques acquis** comportent encore bien des obscurités. L'étude de leur étiologie a beaucoup progressé ces dernières années par suite de la multiplication et de la précision des critères hémolytiques qui ont permis d'individualiser un nombre sans cesse croissant de maladies infectieuses, sanguines, et tumorales ou d'intoxications, pouvant s'accompagner d'hémolyse.

Un nombre important de cas cependant demeure, où l'enquête étiologique s'avérant négative, le syndrome hémolytique apparaît comme primitif. L'authenticité du caractère acquis de ces A. H. idiopathiques défendue par Widal et ses collaborateurs, puis mise en doute par Gansslen, Haden, Brulé, etc., semble actuellement bien établie.

La découverte d'anticorps anormaux dans le sérum de la plupart de ces malades grâce aux progrès des techniques immunologiques (fait qui les distingue des A. H. constitutionnelles) constitue, en effet, un argument de poids en faveur de l'individualisation de ces formes idiopathiques acquises.

2. Dans le cadre de la pathologie générale.

— L'intensité des réactions d'hémolyse ou d'agglutination que déterminent ces anticorps et leur disparition après guérison, semblent prouver de façon pratiquement certaine leur rôle hémolytique.

— De ce fait, un certain nombre de syndromes hémolytiques acquis, semblent devoir être considérés comme des maladies d'« auto-agression ».

Ils viennent ainsi se ranger dans un cadre qui groupe des affections telles que la lupoérythématoviscérite, la périartérite noueuse, etc., qui peuvent également s'accompagner d'anticorps et même se compliquer d'hémolyse.

L'hémolyse dans ces cas apparaît ainsi comme une réaction de l'organisme en réponse à une agression, et le terrain semble donc jouer un rôle capital dans son déterminisme.

3. Dans le cadre de l'immuno-hématologie.

Mais à côté des anticorps anti-G. R., des travaux récents ont pu établir l'existence d'anticorps antiplaquettaires ou antileucocytaires. Ceux-ci peuvent être rencontrés au cours de certains purpuras ou de certains agranulocytoses qui apparaissent alors comme le pendant thrombocytaire ou leucocytaire des syndromes hémolytiques acquis par auto-anticorps.

Aux côtés des A. H. viennent donc s'inscrire dans le cadre de l'« immuno-hématologie », une « leucolyse » et une « thrombocytolyse » acquises.

Ces syndromes immunologiques ont été décrits trop récemment pour que l'on puisse apprécier exactement l'importance qu'il faut leur accorder, mais d'ores et déjà on peut se demander si leur individualisation ne nécessitera pas sur le plan nosologique, le remplacement du terme classique et général d'« hémolyse » par celui plus précis d'« érythrolyse » afin d'individualiser de façon non ambiguë la destruction des érythrocytes dans le cadre d'une « hémolyse » devenue tripartite.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons étudié 28 cas d'A. H. acquise en dehors de l'A. H. du nouveau-né et des accidents de transfusions.

Le caractère acquis de l'A. H. repose soit sur la constatation d'une circonstance étiologique déterminante (intoxication, infection, maladie du S.R.E., etc...), il s'agit alors d'une A. H. symptomatique; soit, en l'absence de notion étiologique, sur l'absence d'antécédents hémolytiques familiaux, l'absence de dystrophies osseuses, et l'existence dans la plupart des cas d'anticorps anormaux (A. H. idiopathique).

— Sur les 28 cas étudiés :

15 étaient du type idiopathique ; 10 d'entre eux présentaient des anticorps anormaux ;

13 étaient symptomatiques, d'une infection, d'une intoxication ou d'une maladie du sang et du S.R.E. et parmi eux un seul présentait des anticorps.

II. — A l'occasion de ces 28 observations, une revue générale de la question des A. H. acquises est faite. Après un rappel pathogénique nous envisageons les différents critères d'hémo-lyse. L'anémie rebelle aux thérapeutiques habituelles, et procédant par poussées, accompagnée d'ictère acholurique et de splénomégalie, permet dans un grand nombre de cas de penser à l'existence d'un syndrome hémolytique sur l'aspect clinique du malade.

III. — Cependant, les examens de laboratoire sont indispensables pour affirmer le diagnostic, en montrant l'augmentation des produits du catabolisme de l'hémoglobine. Le dosage de la bilirubinémie indirecte et la recherche répétée de l'augmentation de l'urobiline urinaire sont des critères commodes et suffisants dans l'ensemble des cas ; mais ils demandent parfois à être complétés

par le dosage de l'urobilinogène fécal, et le calcul de l'index hémolytique qui, seul, est augmenté dans tous les cas.

IV. — L'examen cytologique montre généralement les signes d'une régénération sanguine intense avec érythroblastose médullaire, importante, et réticulocytose sanguine.

L'étude érythrocytométrique montre fréquemment dans les cas d'hémolyse aiguë, une sphérocytose responsable d'un contingent microcytaire sur la courbe de Price-Jones. Celle-ci est souvent étalée et diphasique, en raison de l'existence de formes jeunes macrocytaires (réticulocytes et érythroblastes).

V. — La recherche des auto-anticorps incomplets a été pratiquée avec la technique en milieu albumineux et le test de Coombs dont la valeur semble pratiquement égale et par le test des hématies trypsinisées qui paraît plus sensible et plus précis pour suivre les effets du traitement.

VI. — Le traitement a été transformé par la Cortisone et l'A.C.T.H. qui entraînent dans la plupart des cas une amélioration considérable. Les rechutes sont cependant fréquentes et nécessitent la splénectomie complémentaire ou la prolongation du traitement hormonal. Des guérisons en apparence définitive peuvent être obtenues.

Vu,

Le Doyen :

H. HERMANN.

Vu,

Le Président de la Thèse,

P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 4 Juin 1954.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

Notre bibliographie est forcément incomplète en raison du grand nombre de travaux dont les A. H. acquises ont été l'objet. Pour plus de clarté nous avons essayé de classer nos références sous différentes rubriques correspondant aux différents chapitres de ce travail.

Les références précédées d'un astérisque sont celles que nous avons pu consulter ou dont nous avons pu nous procurer d'importants extraits.

A. — TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX - PATHOGÉNIE

- * ABRAMI (P.), DE GAUDART d'ALLAINES (F.) et DUGAS. — Du mécanisme de l'anémie au cours des anémies spléniques de l'adulte. Splénomégalias hémolytiques et splénomégalias myélopéniques. *Le Sang*, **16**, 213, 1944.
- * ANDRE (R.) et DREYFUS (B.). — Le rôle du cholestérol dans certains processus hématologiques. Journées de Vittel, 108-110, 1952.
- ARCHAMBAULT (R.). — La physio-pathologie des anémies hémolytiques. *L'Union Méd. Canada*, **81**, 543-548, 1952.
- * BONNARD (R.). — Les lipoïdes et en particulier le cholestérol dans les ictères hémolytiques. Thèse, Paris, 1933.
- * CAROLI (J.), CHARBONNIER (A.), BERNARD (R.) et MENDIOROZ (B.). — Le rôle antihémolytique de la bilirubine. *Acta Gastro-entérol Belg.*, **14**, 779-854, 1951.
- CALLENDER (S.T.) et LOUTIT (J.F.). — Discussion on the life and death of R.B.C. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **34**, 755, 1946.
- CARRERE (L.) et DAUTHERIBES (P.). — Effet protecteur du sérum humain contre l'hémolyse par des détergents anioniques. *Revue d'Immunol. Paris*, **15**, 348-352, 1951.
- * CHALIER (J.) et CHARLET (L.). — Contribution à l'étude de la résistance globulaire chez l'animal normal et splénectomisé. *Lyon Méd.*, **117**, 797-798, 1911.
- * CHALIER (J.), NOVE-JOSSERAND et BOULUD. — Etude comparative du degré de l'hémoglobininémie dans le sang artériel, le sang veineux général et le sang splénique consécutivement à l'intoxication par le « toluylène-diamine ». *Soc. de Biol.*, avril 1913.
- * CHAUFFARD (A.) et FIESSINGER (N.). — Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **24**, 1367-1374, 1907.
- * CHIRICO (M.) et MANZOTTI (M.). — Contributo sperimentale allo studio della « Resistenza alla deformazione » eritrocitaria. *Haematol. archiv.*, **36**, 1087-1092, 1952.
- CHUTE (R.-N.) et SOMMERS (S.-C.). — Maladie hémolytique et polycythémie dans l'intoxication en parabiose. *Blood*, **7**, 1005-1016, 1952.

- * CIONINI (A.). — De l'influence exercée par le blocage du système réticulo-endothélial dans la production des anticorps. Arch. It. de Biol., **78**, 84-90, 1927.
- CLARK (B.-B.) et MORRISSEY (R.-W.). — Rapport entre la méthémoglobine et l'hémolyse. Blood, **6**, 532-543, 1951.
- CREGER (W.-P.) et GIFFORD (H.). — Quelques interrelations du sang et du principe actif contenu dans la fève in vitro. Blood, **7**, 721-728, 1952.
- CRUZ (W.-O.) et JUNQUEIRA (P.-C.). — Résistance des réticulocytes jeunes à l'action du sérum hémolytique spécifique. Blood, **7**, 602-606, 1952.
- * DAMESHEK (W.) et MILLER (E.-B.). — Pathogenic mechanisms in Hemolytic anemia. Arch. Int. Med., **72**, 1-17, 1943.
- * DAMESHEK (W.) et SCHWARTZ (S.-O.) et GROSS (S.). — Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias, with particular reference to the nature of spherocytosis and increased fragility. Am. J. Med. Sc., **196**, 769-792, 1938.
- * DE VRIES (S.-I.). — Experimental acute hemolytic anemia due to lysocithin. Acta haemat., **3**, 113, 1950. - Le Sang, **21**, 278-280, 1950.
- DOUGHERTY (T.-F.), WHITE (A.) et CHASE (J.-H.). — Relationship of the adrenal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **58**, 135-140, 1945.
- * FARAH (N.). — La bilirubinémie. Son mécanisme défensif dans l'immunité naturelle, les infections et les maladies rhumatismales. Sem. Hôp. Paris, **26**, 3197-3206, 1950.
- FELDMAN (J.-D.), RACHMILEWITZ (M.) et coll. Le cortex surrénal et l'hémolyse. La phénylhydrazine. Blood, **8**, 342-348, 1953.
- * FIESCHI (A.). — Catapsins of the spleen in human and experimental hemolytic anemia. Acta haemat., **3**, 113, 1950.
- * GAMBIGLIANI-ZOCCOLI (A.) et SANERO (F.). — Les rapports entre les résistances globulaires osmotiques et le taux des fractions lipidiques du plasma et des hématies. Le Sang, **21**, 246-250, 1950.
- * GILBERT (A.), CHABROL (E.) et BENARD (H.). — Sur le mécanisme de l'auto-hémolyse splénique dans l'intoxication par le toluyène-diamine. C. R. Soc. Biol., **71**, 689-691, 1911.
- * GILLMAN (J.), GILLMAN (Th.) et GILBERT (C.). — Production expérimentale de stimulation diffuse des tissus conjonctifs chez le rat ; signification des constatations faites dans l'interprétation des réticuloses de l'homme. Sem. Hôp. Paris, **27**, 1045-1077, 1951.
- * HIRSZFELD (L.) et DUBISKI (S.). — De la structure des anticorps incomplets. IV^e Congrès Europ. d'Hématol. Amsterdam, 1953.
- * JACOBSON (L.-O.), ROBSON (M.-J.) et MARK (E.-K.). — The effect of X-radiation on antibody formation. Proc. Soc. Biol. and Med., **75**, 145-152, 1951.
- KEUNING (F.-J.) et VAN DER SLIKKE (L.-B.). — The role of immature plasma cells lymphoblasts and lymphocytes in the formation of antibodies as established in tissue culture experiments. J. Lab. et Clin. Med., **36**, 167, 1950.
- LONDON (I.-M.) et SCHWARTZ (H.). — Cholestérol et hématies chez l'homme. Journ. of Clin. Invest., **32**, 1248-1252, 1953.
- * MASKE (H.) et WOLFF (H.). — Recherche sur le zinc des érythrocytes et l'action hémolytique de diverses substances diabétogènes très actives. Acta Haemat., **9**, 289-301, 1953.
- * MIRICH (G.-S.). — Action de la Cortisone et de l'A.C.T.H. sur les anticorps chez l'être humain. Bull. John. Hopk. Hosp., **88**, 332, 1951.
- * MUIR (R.) et Mc NEE (J.-W.). — The anemia produced by a haemolytic serum. J. Path. Bact., **16**, 410-438, 1911.
- * MUIRHEAD (E.-E.), JONES (F.), STURMAN (J.-A.) et LESCH (W.). — Hemolytic anemia of dog following bilateral nephrectomy. Am. J. of Physiology, **173**, 371-378, 1953.
- PALMER (J.-B.), EICHWALD (E.), CARTWRIGHT et WINTROBE. — The exp. production of splenomegaly. Anemia and leucopenia in albinos rats. Blood, **8**, 72, 1953.

- * PIOVELLA (C.) et FORMAGGIO (T.-G.). — Research on the experimental hemolytic anemia due to immune antiserum. Third Int. Congr. of Hematol. Cambridge, 236-238, 1950.
- * PONDER (E.). — Certains mécanismes hémolytiques dans l'A. H. Blood, **6**, 559-574, 1951.
- * PONDER (E.), BESSIS (M.), BRETON GORIUS (J.). — Observations au microscope électronique de l'action de différentes hémolysines sur la surface des globules rouges. Rev. d'Hématol., **8**, 276-282, 1953.
- * ROSNOWSKI (M.) et FEGLER (J.). — Contribution à l'étude de la pathogénie des ictères hémolytiques. Polska Archiw. Med. Wewn., **4**, 445, 1926.
- * ROWLEY (D.-A.). — The formation of circulating antibody in the splenectomised human being following intravenous injection of heterogenous erythrocytes. J. Immunol., **65**, 515-521, 1950.
- * ROWLEY (D.-A.). — The effect of splenectomy on the formation of circulating antibody in the adult male albino rat. J. Immunol., **64**, 289-295, 1950.
- RUGGIERI (P.). — Physio-pathologie de l'hémolyse et de l'anémie hémolytique acquise auto-immunisante. Il Policlinico, **60**, 1557-1568, 1953.
- SABIN (F.-R.). — Cellular reactions to a dege protein with a concept of the mechanism of antibody formation. J. Exper. Med., **70**, 67, 1939.
- * SAMAILLE (J.) et RICHARDSON (A.). — Les mécanismes de protection au cours des A. H. par hétéro-immunsérums. IV^e Congr. Europ. d'Hématol. Amsterdam, 1953.
- SANDOR (G.). — Etude des anticorps par le fractionnement des protéides. Rev. d'Hématol., **1**, 153, 1946.
- * SCHWARTZ (L.) et BONNIN (J.-A.). — Etude sur l'érythrophagocytose. IV^e Congrès Europ. d'Hématol. Amsterdam, 1953.
- * TADZER (M.I.S.). — Sur la production artificielle d'agglutinines froides chez l'homme. Sté Fse d'Hématol., séance du 15-2-1951.
- * VAST. — Action de la toluylène-diamine sur les G. R. Contribution à l'étude de l'hémolyse. Thèse, Paris, 1899.
- * WAGLEY (P.-F.), SHEN (S.-C.), GARDNER (F.-H.) et CASTLE (W.-B.). — Studies of the destruction of red blood cells. J. Lab. & Clin. Med., **33**, 1197, 1948.
- * WASASTJERNA (C.). — The destruction of red blood corpuscles in experimental hemolytic anemia. Acta Med. Scand. Suppl. **257**, 1-85, 1951.
- WASASTJERNA (C.). — Mécanisme immuno-hémolytique in vivo. Le mode de destruction des G. R. sensibilisés dans l'organisme vivant. Blood, **8**, 1042-1951, 1953.
- * WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRULE (M.). — Pluralité d'origine des ictères hémolytiques (recherches cliniques et expérimentales). Bull. Méd. Soc. Hôp. Paris, **24**, 1354-1367, 1907.
- * WRIGHT (C.-S.), DOAN (C.), BOURONCLE (B.-A.) et ZOLLINGER (R.-M.). — Direct splenic arterial and venous blood studies in the hypersplenic Syndrome before and after epinephrine. Blood, **6**, 195-212, 1951.
- ZINKHAM (W.-H.) et DIAMOND (L.-K.). — Erythrophagocytose in vitro dans l'A. H. acquise. Blood, **7**, 592-601, 1952.
- * ZOUNDENDYK (A.) et GEAR (J.). — Autoantibodies in the pathogenesis of disease. A preliminary study of auto-sensitization of red cells in various diseases. South Africa. Med. J., **25**, 665-668, 1951.

B. — GÉNÉRALITÉS - CLINIQUE - IMMUNOLOGIE

- * BAUMGARTNER (W.). — Ueber haemopsonine. Erythrocytenphagocytose im peripheren Blut. Helv. Med. Acta, **15**, 61, 1948.
- BELTRAMETTI (L.), LEVI (G.-F.) et LEVI (G.). — L'anemia emolitica acuta febrile de Lederer-Brill. Haematol., **36**, 619-639, 1952.
- * BOORMAN (K.-E.), DODD (B.-E.) et LOUTIT (J.-F.). — Haemolytic icterus (acholuric jaundice) congenital and acquired. Lancet, **250**, 812-814, 1946.

- * BOWMAN (W.-M.), MAYER (M.-M.) et RAPP (H.-J.). — Kinetic studies on immune hemolysis. II. The reversibility of red-cell-antibody combination and the resultant transfer of antibody from cell to cell during hemolysis. Journ. Exp. Med. (Baltimore), **94**, 87-170, 1951.
- * BRULE (M.). — Ictères hémolytiques acquis. Thèse, Paris, 1909.
- * CADE (A.) et CHALIER (J.). — Ictère hémolytique et cholémie familiale. Lyon Méd., **111**, 930-937, 1908.
- * — Contribution à l'étude des hématies granuleuses. Lyon Méd., **113**, 965-967, 1909.
- * CHALIER (J.). — Les ictères hémolytiques. Thèse, Lyon, 1909, Maloine, édit.
- * — Les ictères hémolytiques. Hémolyse ictérigène. Gaz. des Hôp., **83**, 789-795 et 820-827, 1910.
- * — Considérations sur les ictères hémolytiques et le rôle de la rate dans l'hémolyse. XII^e Congr. Franç. de Méd., Lyon, 1911.
- * — Ictère hémolytique acquis au cours des cirrhoses alcooliques du foie. Revue de Médecine, octobre 1911.
- * — A propos de l'hémolyse et de son rôle en pathologie. Province Médicale, 8 juin 1912.
- * CHARMOT (G.), LINHARD (J.) et GIUDICELLI (P.). — Anémie hémolytique avec anticorps chaud complet. Réunions médico-chirurgicales et pharmaceutiques de l'A. O. F., Dakar, 18-12-1952.
- * CHAUFFARD (A.) et TROISIÈRE (J.). — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris, **26**, 94-105, 1908.
- * — Anémie grave avec hémolysines dans le sérum : ictère hémolytique. Sem. Méd. Paris, **28**, 345, 1908.
- * — Deux cas d'ictère hémolytique. Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris, **26**, 411-420, 1908.
- * CHAUFFARD (A.), TROISIÈRE (J.) et GIRARD (L.). — Ictère polycholique aigu à la fois par hémolysinémie et par fragilité globulaire au cours d'une anémie splénomégaly. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **33**, 726-738, 1912.
- * CHAUFFARD (A.) et VINCENT (C.). — Hémoglobininurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu. Sem. Méd. Paris, **29**, 601-604, 1909.
- * CHIEN-CHREN-CHU et HWAN-WEN YOU. — Reversible cold hemagglutination with peripheral vascular symptoms. Report of a case. Chinese Med. Journ., **70**, 10-16, 1952.
- * CONSTANDOUKALIS (M.). — L'anémie hémolytique idiopathique hypochrome hémolytique à microcytes. Haematol. Arch., **35**, 719-726, 1951.
- * CREMER (J.). — Splenopathic marrow inhibitor in haemolytic anemia. Acta Haematol., 237-245, 1950.
- * CROIZAT (P.). — Classification des anémies. Rev. du Prat., **3**, 943-951, 1953.
- * CROIZAT (P.), NOEL (R.), REVOL (L.) et coll. — Hématologie clinique. Camugli, édit., Lyon, 1951.
- * DACIE (J.-V.). — Sérologie de l'anémie hémolytique acquise. IV^e Congrès Europ. d'Hémat. Amsterdam, 1953.
- * — Sur le rôle des auto-anticorps dans la maladie hémolytique humaine. Rev. d'Hématol., **6**, 267-285, 1951.
- * DAMESHEK (W.). — Anémie hémolytique acquise. Physio-pathologie. Considérations sur l'auto-immunisation et le traitement. Rev. d'Hématol., **6**, 255-266, 1951.
- * — Acquired hemolytic anemia. Acta haematol., **3**, 108-110, 1950.
- * — Syndromes hémolytiques. Certains principes de physiologie. Une classification. Le Sang, **17**, 267-280, 1946.
- * DAMESHEK et ESTREN (S.). — The spleen and hypersplenism. Grune & Stratton, New-York, 1947.
- * DAMESHEK et SCHWARTZ (S.-O.). — Acute hemolytic anemia. Médecine, **19**, 231, 1940.
- * DAMESHEK et SCHWARTZ (S.-O.). — The presence of hemolysins in acute hemolytic anemia. New England J. Med., **218**, 75-80, 1938.
- * DAUSSET (J.). — Les anémies hémolytiques acquises. Presse Méd., **58**, 1168-1169, 1950.

- * — Les hémolysines dans les anémies hémolytiques et les hémoglobinuries. Sem. Hôp. Paris, **28**, 814-824, 1952.
- * — L'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps chauds. Le Concours Médical, **74**, 2095-2102, 1952.
- * — Classification et tests biologiques des anémies hémolytiques. Presse Méd., **61**, 4-6, 1953.
- * DAUSSET (J.), PARAF (A.) et CAROLI (J.). — L'anémie hémolytique hypersplénique. Sem. Hôp. Paris, **28**, 810-813, 1952.
- * DAUSSET (J.) et VIDAL (G.). — Etude sérologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. Rev. d'Hématol., **6**, 369-382, 1951.
- DAVIDSON (S.) et OYAMADA (A.). — Spécificité des auto-anticorps dans l'anémie hémolytique. Am. J. Clin. Path., **23**, 101-115, 1953.
- * DAWSON of PENN. — Hemolytic Icterus. Brit. Med. J., **1**, 921-928, 963-966 ; 1931.
- * DEBRAY (J.). — L'hypersplénisme. France Méd., **8**, 13, 1950.
- DOAN (Ch.). — Hypersplenism. Bull. of the N. Y. Acad. of Med., 625, 1949.
- DOAN (Ch.), WRIGHT (C.-S.), WHEELER, WARREN (E.), BOURONCLE (B.), HOUGHTON (B.-C.) et DODD (M.-C.). — Some cyto-immunologic aspects of the hypersplenic syndromes. Transact. of the Assoc. of Amer. Phys., **63**, 172, 1950.
- * DONNER (L.), REJHOLEC (V.) et WAGNER (V.). — Atypical antibodies in haemolytic anaemia. Sborn. Lek., **52**, 275-289, 1951.
- * DREYFUS (B.), DAUSSET (J.) et VIDAL (G.). — Etude clinique et hématologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. Rev. d'Hématol., **6**, 349-368, 1951.
- DRUEZ (G.). — Un cas d'ictère hémolytique acquis dans une famille atteinte d'elliptocytose constitutionnelle. Acta clin. Belg., **7**, 497-505, 1952.
- * DUHAMEL (G.). — Ictères et syndromes hémolytiques. Le Concours Médical, **74**, 3547-3560, 1952.
- * DYKE (S.-C.) et YOUNG (F.). — Macrocytic haemolytic anaemia associated with increased red cell fragility. Lancet, **235**, 817-821, 1938.
- EMERSON (C.-P.). — Blood, **3**, 363, 1948.
- ESTREN (S.) et DAMESHEK (W.). — Current concepts of hemolytic anemia. Adv. Int. Med., **3**, 45-104, 1949.
- EVANS (R.-S.) et DOAN (Ch.). — Etat actuel du diagnostic des syndromes d'hypersplénisme. Rev. d'Hématol., **7**, 332, 1952.
- * EVANS (R.-S.) et DUANE (R.-T.). — Acquired hemolytic anemia. Blood, **4**, 1196-1213, 1949.
- * EYQUEM (A.). — Problèmes immunologiques liés au diagnostic et au traitement des anémies hémolytiques acquises. Rev. d'Hématol., **6**, 334-348, 1951.
- FERNANDEZ CRUZ. — Le problème de la classification des A. H. Medica Clinica, **21**, 408-414, 1953.
- * GASSER (C.). — Erythroblastopénie aiguë dans les A. H. Le Sang, **21**, 237-245, 1950.
- * — Le tableau clinique de l'A. H. acquise. IV^e Congr. Europ. d'Hématol. Amsterdam, 1953.
- * GASSER (C.) et HOLLANDER (L.). — A. H. acquise aiguë provoquée par des auto-anticorps accompagnée de purpura thrombopénique chez un nourrisson de 7 semaines. Rev. d'Hématol., **6**, 316-333, 1951.
- * GELIN (G.). — L'hypersplénisme. Le Sang, **23**, 341, 1952.
- * GIRAUD (G.), CAZAL (P.), LATOUR (H.), LEVY (A.), PUECH (P.) et MIMRAN (R.). — Aplasie médullaire au cours de la maladie hémolytique. Le Sang, **23**, 87, 1952.
- GIRGWOOD (R.). — Problèmes actuels des A. H. Practitioner, **168**, 249-262, 1952.
- GRUELUND (S.). — Megaloblastic hemolytic anemia. Acta Med. Scand., **239**, 101, 1950.
- * HANSEN (K.-B.). — Réaction à l'adrénaline dans l'ictère hémolytique et dans d'autres formes d'anémies. Ugeskrift f. Læger, **98**, 739, 1936.
- * HAYEM (G.). — Sur une variété particulière d'ictère chronique, ictère infectieux chronique splénomégalique. Presse Méd., **6**, 121-125, 1898.

- * HEILMEYER (L.). — Die Hämolytischen Anämien. Le Sang, **21**, 105, 1950.
- * — Hämolytische Anämien durch unspezifische Antikörper. Münch. Med. Wschr., **1**, 85-88, 1953.
- HEILMEYER (L.), HAHN (F.) et SCHUBOTHE (H.). — Hämolytische Anämien auf der Basis abnormer serologischer Reaktionen. Klin. Woch., **24-25**, 193-205, 1947.
- * HEILMEYER (L.) et SCHUBOTHE (H.). — Anémies hémolytiques par l'agglutinine au froid. Le Sang, **19**, 473-481, 1948.
- HILL (J.-M.), HABERMAN (S.) et GUY (R.). — Further evidence for antibodies of third order. Am. J. Clin. Path., **19**, 134, 1949.
- HOLLANDER (L.). — Observations sur la sérologie pour expliquer l'image clinique des maladies hémolytiques. Schweiz. Mediz. Woch., **82**, 1097-1136, 1952.
- JAUMAIN (M.). — Les anémies hémolytiques. Le Scalpel (Bruxelles), **105**, 31-40, 1952.
- KRACKE (R.-R.) et HOFFMANN (B.-J.). — Chronic hemolytic anemia with auto agglutination and hyperglobulinemia. Ann. Int. Med., **19**, 673, 1943.
- KUHNS (W.-J.) et WAGLEY (P.-F.). — Hemolytic anemia with atypical hemagglutinins. Ann. Int. Med., **30**, 408-423, 1949.
- * LAMY (M.). — La maladie hémolytique. Sem. Hôp. Paris, **15**, 24-31, 1939.
- LANDSTEINER (K.). — Ueber Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Koerperzellen. Münch. Med. Wochr., **50**, 1812-1814, 1903.
- LE BRETON OLIVEAU (G.). — Contribution à l'étude des agglutinines froides dans les A. H. et quelques autres maladies. Thèse, Bordeaux, 1950.
- * LEDERER (J.). — Les anémies hémolytiques. Rev. du Praticien, **3**, 977-981, 1953.
- LEDERER (M.). — Form of acute hemolytic anemia probably of infectious origin. Am. J. M. Sc., **170**, 500-510, 1925.
- * LEIBETSEDER (F.). — Die Erythropoiese beim hämolytischen Ikterus. Le Sang, **13**, 155-161, 1939.
- * — Erythropoiesis in hemolytic icterus. Act. haematol., **3**, 113, 1950.
- LEMAIRE (A.) et DEBRAY (J.). — Remarques sur les A. H. acquises avec auto-anticorps. Rapport au I^{er} Congrès National de Transf. Sang. Alger, 1953.
- * LEVY. — De l'ictère infectieux chronique splénomégalique. Thèse, Paris, 1898.
- LISBONNE (M.), BERT (J.-M.), GODLEWSKI (M.) et DESMONTS (T.). — Ictère congénital hémolytique. Montpellier Méd., **22**, 22-23, 1944.
- * LIU (S.-H.). — A. H. chronique avec fragilité érythrocytaire au froid et à l'acide. Blood, **6**, 101-141, 1951.
- LOUTIT (J.-F.) et MOLLISON (P.-L.). — Hemolytic icterus (acholuric jaundice) congenital and acquired. J. Path. and Bact., **58**, 711-728, 1946.
- LUBINSKI (H.) et GOLDBLOOM (A.). — Acute hemolytic anemia associated with autoagglutination at 37° C. Am. J. Dis. Child., **72**, 325, 1946.
- * MAGNIN (P.) et REVOL (L.). — Ictère hémolytique et grossesse. Journ. Méd. Lyon, **11-16**, 1945.
- * MAIER (C.). — Hämolyse und hämolytische Krankheiten. Hans Hüber, Bern., 1950.
- * MALLARME (J.). — Les splénomégaties neutropéniques. Acta. Haematol., **1**, 109, 1948.
- * MALLARME et DEBRAY (J.). — L'hypersplénisme. XXIX^e Congr. Français de Médecine, Paris, Masson, 332-363, 1953.
- * MALLARME et LAVERGNE (G.-H.). — Ictère hémolytique acquis avec stigmates hématologiques de l'ictère congénital. Le Sang, **21**, 628-630, 1950.
- MARCHIAFAVA (E.) et NAZZARI (A.). — Nuovo contributo allo studio degli itteri cronici emolitici. Il Policlinico, **18**, 241-254, 1911.
- * MARIE (J.), BERNARD (J.) et SEE (G.). — Syndrome homogène-hémolytique grave chez un enfant de 4 ans. Guérison complète sans splénectomie. Le Sang, **22**, 65, 1951.
- MEDAL (S.-L.). — Anémie hémolytique. Rev. Invest. Clin., **2**, 307-333, 1950; Ibid., **2**, 391-417, 1950.
- * MERLI (A.). — Anemia emolitica acuta di Lederer. Haematol., **35**, 193-226, 1951.
- * METZGER (H.), LEVY (J.-G.), BLUM (A.) et STEINLE (R.). — Deux cas d'ictère hémolytique acquis du type Loutit. Le Sang, **22**, 235-241, 1951.

- * MILLER (J.-H.) et Mc DONALD (R.-K.). — The effect of hemoglobin on renal function in the human. *J. Clin. Invest.*, **30**, 1033-1045, 1951.
- NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Ed. Berlin, W. de Gruyter, 1919.
- OWREN. — Acquired hemolytic jaundice. *Scand. f. cl. a lab. inn.*, **1**, 42, 1949.
- PASCHKIS (K.). — Gibt es einen erworbenen haemolytischen Icterus? *Wiener Klin. Wochschr.*, **6**, 1930.
- PIOVELLA (C.) et FORMAGGIO (T.). — A. H. acquise par des auto-anticorps. *Haemat. Archiv.*, **34**, 729-760, 1950.
- * PONDER (E.). — Hemolysis and related phenomena. Grune & Stratton, New-York, 1948.
- * QUATTRIN (N.). — Maladies hémolytiques et troubles des plaquettes. *Le Sang*, **22**, 71-74, 1951.
- REISNER (E.-H.) et KALKSTEIN (M.). — Auto-hemolysin anemia with auto agglutination. Improvement after splenectomy. *Am. J. Med., Sci.*, **203**, 313-322, 1942.
- RENNER (W.-F.) et Mc SCHANE (J.-R.). — The role of auto-agglutinins in hemolytic anemias. *South. Med. J.*, **40**, 973-980, 1947.
- * RENON (L.) et RICHET (Ch.) fils. — Anémie par hémolysémie et fragilité globulaire. Evolution. Polyglobulie par fragilité globulaire. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **34**, 218-230, 1912.
- * REVOL (L.), FAVRE-GILLY (J.) et LEJEUNE (E.). — Introduction à l'étude des anémies hémolytiques. *Journ. Méd. Lyon*, 563-584, 1950.
- * REVOL (L.) et LEJEUNE (E.). — Anémie hémolytique acquise, confrontation des données cliniques et sérologiques. IV^e Congrès Européen d'Hématologie, Amsterdam, 1953.
- * RIETTI (F.). — Vingt-cinq années d'observation d'anémie hémolytique, augmentation de la résistance osmotique des G. R. *Deutsch. Med. Woch.*, **76**, 199-202, 1951.
- * ROQUE (G.), CHALIER (J.) et CORDIER (V.). — Ictère hémolytique acquis à type d'ictère grave. *Lyon Méd.*, **113**, 961-965, 1909.
- * ROQUE (G.), CHALIER (J.) et NOVE-JOSSERAND (L.). — Ictère hémolytique acquis. *Province Méd.*, **36**, 1909.
- ROSENTHAL (F.) et CORTEN (M.). — Ueber das Phänomen der Auto-hämagglutination über die Eigenschaften der Kälthämagglutinine. *Folia haematol.*, **58**, 64, 1937.
- SANDOE (E.). — Anémie immuno-hémolytique. *Nordisk Medicin*, **50**, 1565-1570, 1953.
- SCHUBOTHE (H.) et ALTMANN (H.-W.). — Kälte hämagglutinine als Ursache chronischer hämolytischer Anämien. *Zeit. Klin. Med.*, **146**, 428, 1950.
- * SEZARY (A.), KIPFER (H.) et GHARIB (M.). — « Livedo anularis » et crises de cyanose, chez un sujet atteint de maladie hémolytique avec grande auto-agglutination des hématies. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **883**, 1710-1716, 1938.
- * SINGER (K.) et DAMESHEK (W.). — Symptomatic hemolytic anemia. *Ann. Int. med.*, **15**, 544, 1941.
- SINGER (K.) et MOTULSKY (A.-G.). — The devolving-test (Coombs) in spherocytic hemolytic anemias. *J. Lab. and clin. Med.*, **34**, 768, 1949.
- * STATS (D.) et BULLOWA (J.-G.-M.). — Cold hemagglutination with symetric gangrene of the tips of the extremities. *Arch. Int. Med.*, **72**, 506-517, 1943.
- STATS et PERLMAN (E.), BULLOWA (J.-G.-M.) et GOODKIN (R.). — Antibody nitrogen and electrophoretic determination of a cold hemagglutinin. *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.*, **53**.
- STATS et WASSERMAN (L.-R.). — Cold hemagglutination an interpretative review. *Medicine*, **22**, 363-424, 1943.
- SURGEON. — A new antibody in serum of patients with acquired hemolytic anemia. *Science*, **106**, 293, 1947.
- * THOMPSON (W.-P.). — Hemolytic jaundice. *J.A.M.A.*, **107**, 1176, 1936.
- * TISCHENDORF (W.). — Hemolytic anemias due to atypical agglutinins and hemolysins. *Acta haemat.*, **3**, 111-112, 1950.
- * TROISIER (J.). — Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. Thèse, Paris, 1910.

- * TROISIER (J.) et CATTAN. — Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose. Splénectomie. Guérison. *Le Sang*, **3**, 426-435, 1932.
- * TROISIER et LAROCHE (G.). — Anémie hémolytique avec autolysine libre dans le sérum. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, **35**, 583-596, 1913.
- * TZANCK (A.) et DAUSSET (J.). — Immuno-hématologie et clinique. Les maladies d'auto-agression. *Sem. Hop. Paris*, **28**, 793-800, 1952.
- * VAN LOGHEM (J.J.), Jr. STALLMAN (H.F.) et HART (M.V.D.). — A. H. et anticorps froids incomplets. *Rev. d'Hématol.*, **6**, 286-299, 1951.
- * VAQUEZ (M. M.) et RIBIERRE (E. T.). — De la résistance du sang au cours de l'ictère. *Soc. de Biol.*, **54**, 1074, 1902.
- VON SCHULTESS (G.). — Le type Loutit, nouvelle forme d'A. H. acquise. *Acta Hæmatol.*, **2**, 1-14, 1949.
- * WEINER (W.), BATTLE (D.-A.), CLEGHORN (T.-E.), MARSON (F.-G.-W.) et MEYNELL (M.-J.). — Serological findings in a case of hæmolytic anaemia. *Brit. Med. J.*, 125-128, 1953.
- * WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRULE (M.). — Les ictères d'origine hémolytique. *Arch. Mal. du Cœur*, **1**, 193, 1908.
- * WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRULE (M.). — Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. *C. R. Soc. Biol.*, **64**, 655-657, 1908.
- * WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRULE (M.). — Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **28**, 73-85, 1909.
- * WIDAL (F.) et WEISSENBACH (R. J.). — Anémie pernicieuse cryptogénétique avec hémolysémie et fragilité globulaire alternante. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, **36**, 250-267, 1913.
- * WIENER (A.S.), SAMWICK (A. A.), MORRISON (M.) et LOEWE (L.). — Acquired hemolytic anemia. *Am. J. of clin. Path.*, **22**, 301, 1952.
- * WRIGTH (C. S.), DODD (M.C.) et BOURONCLE (B. A.). — Studies of hemagglutinins in congenital and acquired hemolytic anemias. *J. Lab. Clin. Med.*, **34**, 1768, 1949.
- * WRIGTH (C.S.), DODD (M.C.), BOURONCLE (B.A.), DOAN (C.A.) et ZOLLINGER (R.-M.). — Studies of hæmagglutinins in hereditary spherocytosis and in acquired hemolytic anemia. Their relationship to hypersplenic mechanism. *J. Lab. Clin. Med.*, **37**, 165-181, 1951.
- YOUNG (L.-A.). — The Clinical significance of cold hæmagglutinins. *Am. J. Med. Sci.*, **211**, 23-39, 1946.
- YOUNG (L.A.) et LAWRENCE (J.S.). — Atypical hemolytic anemia. *Arch. Int. Med.*, **77**, 151, 1946.

C. — TECHNIQUES

- ASHBY (W.). — The determination of length of life transfused red blood corpuscles in Man. *Journ. Exp. Med.*, **29**, 267, 1919.
- * BARAC (G.). — Le dosage de la bilirubine sanguine et sa signification clinique. *Rev. Méd. de Liège*, **7**, 282-299, 1952.
- * BENHAMOU (E.), ZERMATI (M.) et ASSUS (A.). — Les agglutinines froides. *Ann. de Med.*, **49**, 499-543, 1948.
- BERGER (E.). — Activation de l'hémolyse et de l'hémagglutination par la papaïne. *Experientia*, **8**, 227, 1952.
- * BEYREDER (J.) et RETTENBACHER-DAUBNER (H.). — Ueber eine vergleichende Bilirubinbestimmung im serum und ihre Brauchbarkeit zur Diagnose hämolytischer Zustände. *Wien. Zeitschr. f. inn. Med.*, **32**, 440-445, 1951.
- BING (F.C.) et BAKER (R.W.). — The determination of hemoglobin in minute amounts of blood by Wu's methode. *J. Biol. Chem.*, **92**, 1589-1600, 1951.
- * BOSSON (P.). — Syndromes anémiques et érythrocytométrie. Thèse Lyon, 1951.

- * BOURONCLE (B.A.), DODD (M.C.) et WRIGHT (C.S.). — Cold hemagglutinins against normal and trypsinized red blood cells a study in normal individuals and hemolytic anemias. *J. Lab. and Clin. Med.*, **36**, 801, 1950.
- * BOURONCLE (B.A.), DODD (M.C.) et WRIGHT (C.S.). — A study of cold hemagglutinins. *J. Immunol.*, **67**, 265-279, 1951.
- * CAROLI (J.), ESTEVE (J.), PARAF (A.) et ROBINEAU (A.). — L'épreuve du temps d'hémolyse à l'étuve à 37°. *Le Sang*, **20**, 367-372, 1942.
- * CHARBONNIER (A.) et DAUSSET (J.). — Etude électrophorétique des protides sériques au cours des A. H. avec auto-anticorps incomplets et chauds. *Ann. Biol. clin.*, **11**, 22-30, 1953.
- COLE (P.-G.) et LATHE (C.-H.). — La séparation des pigments sériques donnant la réaction directe et indirecte de Van den Bergh. *J. Clin. Path.*, **6**, 99-104, 1953.
- CONTINI (M.). — Sulla determinazione de l'indice emolitico. *Haemat.*, **17**, 25, 1937.
- COOMBS (R.R.A.), MOURANT (A.E.) et RACE (R.R.). — A new test for the detection of weak and incomplet Rh agglutinins. *Brit J. Exp. Path.*, **24**, 255-266, 1945.
- * COOMBS (R.R.A.), MOURANT (A.E.) et RACE (R.R.). — In vivo isosensitization of rer cells in Babies with haemolytic disease. *Lancet* **250**, 264-266, 1946.
- DACIE (J.V.). — Haemolysins in acquired hemolytic anemia. Effect of pH on the activity in vitro of a serum hemolysin. *Blood*, **4**, 928-935, 1949.
- DACIE (J.V.). — The presence of cold haemolysins in sera containing cold haemagglutinins. *J. Path. Bact.*, **62**, 241-257, 1950.
- * DACIE (J.V.). — Occurrences in normal human sera of « incomplete » forms of « cold » autoantibodies. *Nature*, **166**, 36, 1950.
- * DACIE (J.V.). — The hemolytic activity of « cold antibodies ». *Acta haematol.*, **3**, 111, 1950. *Le Sang*, **21**, 193-195, 1950.
- * DACIE et de GRUCHY (G.). — Autoantibodies in acquired haemolytic anemia. *J. of Clin. Path.*, **4**, 253-271, 1951.
- DAMESHEK (W.). — Editorial immunohematology *Blood*, **2**, 386, 1947.
- * DAUSSET (J.). — Note sur l'agglutination des hématies trypsinisées. *Rev. d'Hématol.*, **6**, 382-384, 1951.
- * DAUSSET (J.) et VIDAL (G.). — Détection des anticorps incomplets par la méthode des hématies trypsinisées et utilisées en milieu plasmatique. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 679-681, 1950.
- * DIAMOND (L.K.), ABELSON (N.M.). — The demonstration of anti-Rh agglutinins - an accurate and rapid slide-test. *J. Lab. Clin. Med.*, **30**, 204-212, 1945.
- * DIAMOND (L.K.) et DENTON (R.L.). — Rh agglutination in various media with particular reference to the value of albumin. *J. Lab. Clin. Med.*, **30**, 821, 1945.
- * DORNHORST (A.C.). — L'interprétation de la courbe de survie des hématies *Blood*, **6**, 1284, 1292, 1951.
- EBOGH (F.G.), EMERSON (C.R.) et ROSS (F.F.). — Mesure de la survie des hématies par l'isotope de chrome. *J. Clin. Invest.*, **32**, 1260-1276, 1953.
- * EYQUEM (M.A.). — Valeur diagnostique de la réaction de Coombs, *Soc. de Med. Paris. Séance du 23-11-51*.
- FAVOUR (C.-P.). — Auto-hemagglutinins « cold-agglutinins ». *J. Clin. Invest.*, **23**, 891-897, 1944.
- * FERRATA et STORTI. — « La malattia del sangue ». Milan, 1948.
- FINLAND (M.), PETERSON (O.L.), ALLEN (H.E.), SAMPER (B.A.), BARNES (M.W.) et STONE (M.B.). — Cold agglutinins. Occurrence of cold isohemagglutinins in various conditions. *J. Clin. Invest.*, **24**, 451-457, 1945.
- * FORMAGGIO (T.G.) et PIOVELLA (C.). — Survie des G.R. transfusés étudiée au moyen de l'agglutination différentielle avec sérum anti-O. *Third Int. Congr. Hemat. Cambridge*, 160-162, 1950.
- FURTH (O.) et SINGER (K.). — Ueber die quantitative Bestimmung Kleiner Urobilinogen und Urobilinmengen in den Faeces. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, **69**, 152, 1929.
- * GARNER (F.H.) et HARRIS (J.W.). — The demonstration of haemolysins in A.H.A. *J. Clin. Invest.*, **29**, 814-815, 1950.

- * GIBSON (J.-G.) et EVANS (W.-A.). — Clinical studies of the Blood volume. I. Clinical application of a method employing the Azo Dye « Evans Blue » and the spectrophotometer. *J. Clin. Invest.*, **16**, 301, 1937.
- * GREENWALT (T.-J.). — Practical evaluation of trypsinated red cells in detecting incomplete antibodies. *J. Lab. and clin. Med.*, **36**, 828-829, 1950.
- * GYOTI (B.), CHATTERGA et coll. — The adrenalin-test as applied to hematologic disorders. *Blood*, **8**, 211-235, 1953.
- * HABERMAN (S.) et HILL (J.-M.). — Chemical and serologic individuality of agglutinins, agglutinoids and cryptagglutinoids. Third Int. Congr. of Hematol. Cambridge, 137-147, 1950.
- * HAGEN (P.-S.). — Erythrocyte survival under normal and pathologic conditions. *Bull. Univ. Minnesota Hosp.*, 552-567, 1952.
- HASSIG (A.), HABICH (H.). — La technique de la preuve des auto-anticorps dans les maladies hémolytiques. *Schweiz. Mediz. Woch.*, **82**, 1102-1103, 1952.
- HEGLIN (R.) et MAIER (C.). — "Heat resistance" of erythrocytes specific test for recognition of Marchiafava's anemia. *Am. J. Med. Sc.*, **207**, 624-626, 1944.
- * HEILMEYER (L.) et CETZEL (W.). — Blutfarbstoffwechselstudien. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, **171**, 365, 1931.
- * HUBINONT (P.-O.). — Le phénomène de prozone dans les réactions d'hémo-agglutination. *Brit. Med. J.*, **4733**, 708-711, 1951.
- JACOBS (E.) et SCHEFFNER (W.). — Quantitative urobilinogenbestimmungen im Stuhle. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, **44**, 116, 1924.
- JOHNSON (S.). — Auto agglutinins active at body temperature. *Acta med. Scand.*, **134**, 180, 1949.
- JORDAN (W.-S.). — Entités séparées de l'hémolyse de Donath-Landsteiner et de l'anticorps immobilisant du tréponème. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, **80**, 357-359, 1952.
- JORDAN (W.-S.) et DINGLE (J.-H.). — Coombs titer variations in A.H.A. *J. Lab. and Clin. Med.*, **34**, 1614, 1949.
- * KETTEL (K.). — Recherche sur les agglutinines au froid dans les sérums humains. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 371-373, 1929.
- KIDD (P.). — Elution of an incomplete type of antibody from the erythrocytes in acquired haemolytic anaemia. *J. Clin. Pat.*, **2**, 103-108, 1949.
- KUHNS (W.-J.) et BAILEY (A.). — Use of red cells modified by papain for detection of Rh antibodies. *Am. J. Clin. Path.*, **20**, 1067-1069, 1950.
- * LEHMANN (J.), ROTHE (W.-V.) et NITSCH (W.). — Recherches sur l'hémolyse à partir de corps immunisants résultant d'une A. H. avec l'aide du phosphore radioactif. *Acta haematol.*, **7**, 257-320, 1952.
- * MAIER (C.). — Die Klinische Bedeutung der osmotischen und mechanischen Inkubation resistenz. *Le Sang*, **21**, 251-254, 1950.
- MALLOY (H.-T.) et EVELYN (K.-A.). — Oxidation method for Bilirubin determination in bile and meconium with the photometric colorimeter. *J. Biol. Chem.*, **122**, 597, 1938.
- * MENDES DE LEON (D.-E.). — Une tentative de classer les A.H.A. selon les résultats d'études sérologiques. IV^e Congr. Europ. d'Hématol., Amsterdam, 1953.
- * MILLER (E.-B.), SINGER (K.) et DAMESHEK (W.). — Use of the daily fecal out put of urobilinogen and the hemolytic index in the measurement of hemolysis.
- MOFFAT (G.-M.). — L'autoagglutination froide. *Canad. Med. Ass. J.*, **60**, 612-614, 1949.
- MOLLISON (P.-L.). — The survival of transfused erythrocytes with special reference to cases of A.H.A. *Clin. Sc.*, **6**, 137, 1947.
- * MORTON (J.-A.) et PICKLES (M.-M.). — Use of Trypsin in detection of incomplete anti-Rh antibodies. *Nature*, **159**, 779-780, 1947.
- * NEBER (J.) et DAMESHEK (W.). — The improved demonstration of circulating antibodies in hemolytic anemia by the use of a bovine albumin. medium. *Blood*, **2**, 371-380, 1947.
- RACE (R.-R.). — An "incomplete" antibody in human serum. *Nature*, **153**, 771, 1944.
- * RIVOIRE (R.). — Bilirubine directe et bilirubine indirecte. Quelques faits nouveaux. *Ann. Med.*, **47**, 197-205, 1946.

- * ROBERTS (G.-F.). — The anti-globulin reaction. Third Int. Congr. of Hematol., Cambridge, 147-154, 1950.
- * ROSENTHAL (M.-C.), DAMESHEK (W.) et BURKHARDT (R.). — Trypsin modified erythrocytes, their use as test cells in A.H.A. Am. J. Clin. Path., **21**, 635-640, 1951.
- * SANTY (P.) et ENSELME (J.). — La réaction d'Hymans van den Bergh dans les ictères hémolytiques. Lyon Med., **153**, 537-543, 1934.
- SELWYN (J.-G.) et HACKETT (W.-E.-R.). — A.H.A. Survival of transfused erythrocytes in patients and normal recipients. J. Clin. Path., **2**, 114, 1949.
- * SPAET (T.-H.), KINSELL (N.-G.). — Studies on the normal serum pan-agglutinin active against trypsinated human erythrocytes. Journ. Lab. and Clin. Med., **42**, 205-211, 1953.
- * TERWEN (A.-S.-L.). — Ueber ein neues Verfahren zur quantitativen Urobilinbestimmung in Harn und Stuhl. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., **149**, 92, 1925.
- VAN LOGHEM (J.-J.). — Serological investigation of the antihuman globulin serum (serum of Coombs) with special reference to the pathogenesis of erythroblastosis foetalis. Maandschr. Kindegeneesk., **18**, 115, 1950.
- * VAN LOGHEM (J.-J.). — Méthodes sérologiques d'immuno-hématologie. IV^e Congr. Europ. d'Hématol., Amsterdam, 1953.
- * VAN LOGHEM (J.-J.), KRESNER (M.), COOMBS (R.-R.-A.) et FULTON. — Observations on a prozone phenomenon encountered in using the antiglobulin sensitization test. Lancet, **259**, 729-732, 1950.
- * VAN LOGHEM (J.-J.) Jr., VAN DER HART (M.) et KRESNER (M.). — Recherches sérologiques dans les cas d'A. H. IV^e Congr. Int. de Transf. Sang. Lisbonne. Exp. Sc. franç., édit., 261-273, 1951.
- * VARELA-FUENTES (B.) et CANZANI (R.). — La bilirubinémie dans les ictères hémolytiques. L' « ictère additionné » et la « diazo-réaction jaune ». Le Sang, **13**, 912-920, 1939.
- * WATSON (C.-J.). — The avairage daily elimination of urobilinogen in health and disease, with special reference to pernicious anemia. Arch. Int. Med., **47**, 698, 1931.
- * WHEELER (W.-E.), SCHOLL (M.-L.-L.) et LUHBY (A.-L.). — Action of enzymes in haemagglutinating systemes. J. of Immunol., **65**, 39-46, 1950.
- * WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRULE (M.). — Différenciation des divers types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. Presse Méd., **81**, 641-644, 1907.
- * WIENER (A.-S.). — Conglutination-test for Rh sensitization. J. Lab. and Cl. Med., **30**, 662-667, 1945.
- * — A new test (blocking-test) for Rh sensitization. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **56**, 173, 1944.
- * WIENER (A.-S.) et KATZ (L.). — Studies on the use of enzymetreated red cells in test for Rh sensitization. J. Immunol., **66**, 51-66, 1951.
- WRIGHT (C.-S.), BOURONCLE (B.-A.), BUBIS (S.-R.) et DOAN (C.-A.). — Studies on the survival of transfused erythrocytes in hereditary spherocytosis and acquired hemolytic anemia. J. Lab. and Clin. Med., **36**, 1006, 1950.
- WRIGHT (C.-S.), DODD (M.-C.) et DOAN (C.-A.). — The use of Trypsin treated R.B.C. for demonstrating circulating antibody in the A.H.A. The Health Center Journ. (Ohio State University), **2**, 86, 1949.
- * WRIGHT (C.-S.), DODD (M.-C.) et coll. — Erythrophagocytosis: standardization of a quantitative tissue culture test and its application to hemolytic, malignant and infectious diseases. Journ. of Lab. & Clin. Med., **41**, 169-178, 1953.
- * YOUNG (L.-E.), MILLER (G.) et CHRISTIAN (R.-M.). — Clinical and laboratory observations on autoimmune hemolytic disease. Ann. of int. med., **35**, 507-517, 1951.

D. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- * AUBERTIN (Ch.) et SOULIER (J.-P.). — La rate dans l'A. H. *Encycl. Méd. Chir. Sang*, 13.006 D.
- * BRULE (M.). — Les ictères hémolytiques acquis. Thèse, Paris, 1919-1920.
- * CASTAIGNE (J.). — Les ictères hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1907.
- * CHALIER (J.). — Les ictères hémolytiques. Thèse, Lyon, 1909.
- * GRENOT (P.). — L'ictère hémolytique familial. Thèse, Lyon, 1946.
- * MALLARME (J.) et LAVERGNE (G.-H.). — Ictère hémolytique acquis avec stigmates hématologiques de l'ictère congénital. *Le Sang*, **21**, 628-630, 1950.
- * MARCHAL (G.), DANY et GRUPPER. — Ictère et A. H. avec myélémie rouge et leucémie lymphoïde à forme splénomégaly. *Le Sang*, 847-853, 1934.
- * MOUISSET, CHALIER et NOVE-JOSSERAND. — *Lyon Méd.*, **114**, 141-156, 1910.
- * MUIR (R.) et SHAW DUNN (J.). — Retention on iron in organs in haemolytic anaemia. *J. Path. and Bact.*, **19**, 417-428, 1914.
- * NEUMARK (E.). — Post-mortem appearances in haemolytic anaemia. *Acta Haemat.*, **3**, 116, 1950.
- * NOEL (R.). — De quelques modifications subies par les éléments du réticulum splénique dans l'ictère hémolytique familial. *Bull. d'Histol. Appl.*, **113**, 5 mai 1939.
- * OETTINGER (W.). — Sur un cas d'ictère hémolytique non congénital. Etude des lésions anatomiques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **26**, 391-408, 1908.
- * OLMER (J.). — Remarques sur les ictères hémolytiques. *Le Sang*, **21**, 263-266, 1950.
- * ROQUE, CHALIER et NOVE-JOSSERAND. — Anémie perniciose et hémosidérose viscérale d'origine hémolytique. *Lyon Méd.*, **118**, 446-447, 1912.
- * TROISIER (J.) et LAROCHE (G.). — Anémie hémolytique avec autolyse libre dans le sérum. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **35**, 583-596, 1913.
- VAQUEZ et GIROUX. — Ictère chronique acholurique avec splénomégaly. Ses relations avec l'anémie hémolytique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **24**, 1184, 1907.

E. — FORMES CLINIQUES ET ÉTIOLOGIQUES

LES HÉMOGLOBINURIES

- * ALTSCHULE (M.-D.) et GILLIGAN (D.-R.). — Acute massive hemoglobinuria of obscure cause, with jaundice and anemia. *Arch. Int. Med.*, **68**, 957, 1941.
- * ANDRAUD (J.). — Le rein dans l'hémoglobinurie paroxystique. Thèse, Paris, 1912-1913.
- * CAMUS (J.). — Les hémoglobinuries. Etude pathogénique. Thèse, Paris, 1903.
- * CHAMBON. — La maladie de Marchiafava-Micheli forme majeure de la maladie hémolytique humaine. Thèse, Lyon, 1942-43.
- CLAPP (M.-P.), WILLIAMS (M.-J.), MENDEL. — Observations sur le mécanisme hémolytique de l'hémoglobinurie paroxystique. Démonstration de l'action d'eau moins deux facteurs sériques. *Blood*, **7**, 1117-1124, 1952.
- * CREYSSEL (R.). — L'anémie maligne intermédiaire. Thèse, Lyon, 1947-48.
- * CRQIZAT (P.), GUICHARD (A.), REVOL (L.), CREYSSEL (R.) et MEUNIER. — Etude anatomo-clinique et chimique d'un cas de maladie de Marchiafava-Micheli. *Lyon Méd.*, **179**, 313-319 et 329-334, 1948. — *Le Sang*, **19**, 218, 1948.
- * CROSBY (W.-H.) et CARROLL BELL. — Hémoglobinurie nocturne paroxystique. Etudes expérimentales sur le rôle du dioxyde de carbone dans le mécanisme de l'hémolyse. *Rev. d'Hématol.*, **6**, 299-311, 1951.

- * CROSBY (W.-H.) et DAMESHEK (W.). — Significance of hemoglobinemia and associated hemosiderinuria, with particular reference to various types of hemolytic anemia. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, **38**, 829-842, 1951.
- DACIE (J.-V.). — Diagnosis and Mechanism of hemolysis in chronic hemolytic anemia with nocturnal haemoglobinuria. *Blood*, **4**, 1183-1196, 1949.
- * DACIE (J.-V.), ISRAELS (M.-C.) et WILKINSON (J.-F.). — Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria of the Marchiafava type. *Lancet*, **1**, 479-482, 1938.
- * DACIE (J.-V.) et RICHARDSON (N.). — The influences of pH on in vitro hemolysis in nocturnal hemoglobinuria. *J. Path. & Bact.*, **55**, 375-378, 1943.
- DONATH (J.) et LANDSTEINER (K.). — Über paroxysmale Hämoglobinurie. *Münch. med. Wschr.*, **51**, 1590, 1904.
- Weiterer Beobachtungen über paroxysmale Hämoglobinurie. *Zentralbl. Bakt.*, **45**, 205, 1907.
- * ELLENHORN (M.-J.), FEIGENBAUM (L.-Z.), PLUMHOFF (C.) et METTIER (S.-R.). — Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with chronic hemolytic anemia. *Arch. Int. Med.*, **87**, 868-878, 1950.
- * FERRIMAN (D.-G.), DACIE (J.-V.), KEELE (K.-D.) et FULLERTON. — The association of Raynaud's phenomena, chronic haemolytic anaemia and the formation of cold antibodies. *Quart. J. Med.*, **20**, 275-292, 1951.
- * FOIX (C.) et SALIN (H.). — De l'hémoglobinurie globulaire expérimentale (Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique). *Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path.*, **24**, 305, 1912.
- * GAUBE. — L'anémie hémolytique avec hémoglobinurie-hémosidérinurie maladie de Marchiafava-Micheli. Thèse, Paris, 1938.
- * GUÉX. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. Thèse, Paris, 1927.
- * GUICHARD (A.) et FEROLDI (J.). — Maladie de Marchiafava-Micheli et myosite hémoglobinurique. Conception nosologique de l'affection. *Le Sang*, **17**, 439-448, 1946.
- * GUICHARD (A.) et VIGNON (G.). — Les hémoglobinuries. *Gaz. des Hôp.*, **118**, 117-119, 1945.
- HAM (T.-H.). — Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. *New Engl. J. Med.*, **217**, 915-917, 1937.
- * HAM (T.-H.). — Studies on destruction of R.B.C. I. - Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an investigation of the mechanism of hemolysis, with observations of five cases. *Arch. Int. Med.*, **64**, 1271-1305, 1939.
- HAM (T.-H.) et DINGLE (J.-H.). — Studies on destruction of R.B.C. II. - Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. *J. Clin. Invest.*, **18**, 657-672, 1939.
- JORDAN (F.-L.-F.). — Etudes sur l'hémoglobinurie. *Acta Med. Scand.*, **95**, 319-340, 1938.
- * JORDAN Jr (W.-S.), PROUTLY (R.-L.), HEINLE (R.-W.) et DINGLE (J.-H.). — The mechanism of hemolysis in paroxysmal cold hemoglobinuria. Erythrophagocytosis and leukopenia. *Blood*, **7**, 387-403, 1952.
- LETMAN (H.). — Rapport d'un cas avec test d'H.N.P. positif pancytopenie prononcée et réticulocytopenie, sans hémoglobinurie et simulant une anémie aplastique. *Blood*, **7**, 842-849, 1952.
- * Mc COOMBS (R.-P.) et Mc ELROY (J.-S.). — Reversible autohémagglutination with peripheral vascular symptoms. *Arch. Int. Med.*, **59**, 107-117, 1937.
- * Mc ILVANE (S.-K.) et BEARD (M.-F.). — Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with two new case Reports. *Blood*, **6**, 936-944, 1951.
- MACKENZIE (G.-M.). — Paroxysmal hemoglobinuria. *Medicine*, **8**, 159, 1929.
- * MALLEY (L.-K.) et HICKEY (M.-D.). — Paroxysmal cold hemoglobinuria of non syphilitic type. *Lancet*, **256**, 387-390, 1949.
- MARCHIAFAVA (E.). — Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. *Policlinico*, **35**, 109-120, 1928. - *Ibid.*, **38**, 105-115, 1931.

- * MATTHES (M.), SCHUBOTHE (H.) et LINDEMANN (B.). — Etude clinique d'une anémie hémolytique chronique avec hémoglobinurie nyctémérale (anémie de Marchiafava). *Acta Haematol.*, **5**, 193-222, 1951.
- * MERLISS (R.-R.). — Hémoglobinurie paroxystique nocturne : corrélation clinico-pathologique. *New Engl. Journ. Med.*, **246**, 642-646, 1952.
- MICHEL (F.). — Anemia (splenomegalia) emolitica con emoglobinuria emosiderinuria tipo Marchiafava. *Haematologica Arch.*, **12**, 101-123, 1931.
- * PORTIER (A.) et MESSERSCHMITT (J.). — H.N.P. avec hémossidérinurie permanente chez un ancien paludéen. *Sem. Hôp. Paris*, 1186-1191, 1951.
- ROTH (G.). — Paroxysmal hemoglobinuria with vasomotor and agglutinative features. *Proc., Staff. Meet., Mayo Clin.*, **10**, 609-615, 1935.
- * SALIN (H.). — Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore. Thèse, Paris, 1912.
- SCOTT (R.-B.), ROBB-SMITH (A.-H.-T.) et SCOWEN (E.-F.). — Marchiafava-Micheli Syndrome of Nocturnal haemoglobinuria with. Haemolytic anemia. *Quart. J. Med.*, **7**, 95-114, 1938.
- STATS (D.), WASSERMAN (L.-R.) et ROSENTHAL (N.). — Hemolytic anemia with hemoglobinuria. *Amer. J. Clin. Path.*, **18**, 757, 1948.
- * STIEFFEL. — L'hémoglobinurie paroxystique a frigore. Thèse, Paris, 1928.
- * SWEETNAM (W.-P.), MURPHY (E.-F.), WOODCOCK (R.-C.). — Acute idiopathic paroxysmal cold haemoglobinuria of non syphilitic type in a child. *Brit. Med. J.*, **4756**, 465-466, 1952.
- * VAN LOGHEM (J.-J.), FRENKEL (H.) et VAN DER HART (M.). — Recherches sérologiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore. IV^e Congrès Int. de Transf. Sang. Lisbonne, 1951, 274-283.

A. H. ET PARASITOSEs

- * BRULE. — Deux cas d'ictère hémolytique à trichocéphales. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, **19**, 960-965, 1931.
- BUTTS (D.-C.-A.). — Rh factor in blackwater fever, preliminary note. *Am. J. Trop. Med.*, **25**, 417-420, 1945.
- * GEAR (J.). — Autoantigens and autoantibodies in the pathogenesis of disease with special reference to blackwater fever. *Trans. of the Roy. Soc. of Trop. Med. & Hyg.*, **39**, 301-314, 1945.
- * LEBON (J.), FABREGOULE (M.), CHOUSSAT (H.), CLAUDE (R.) et EISENBETH (R.). — Hypersplénisme secondaire (anémie hémolytique grave avec splénomégalie et neutropénie) d'origine palustre. Echec des traitements médicaux. Guérison par splénectomie. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. de Paris*, **67**, 1078, 1951.
- LEBON (J.) et MANCEAUX. — L'anémie des paludéens. *Le Sang*, **11**, 1937.
- LEBON (J.), MANCEAUX et FABREGOULE. — Anémie splénique hémolytique. Splénectomie. Accès palustres tardifs. *Algérie Médicale*, **42**, 405, 1938.
- * LE DANTEC. — Note sur un cas d'accès bilieux hémoglobinurique accompagné du syndrome de Raynaud. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **19**, 680-686, 1926.
- * MANAI (A.). — La anemia splenica emolitica dei malarici cronici. *Giorn. di clin. Med.*, **8**, 629-704, 1937.
- * PORTIER (A.) et MESSERSCHMITT (J.). — Hémoglobinurie nocturne paroxystique avec hémossidérinurie permanente (maladie de Marchiafava-Micheli) chez un ancien paludéen. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **27**, 1186-1191, 1951.
- ROSATI. — La splénectomie dans la cachexie palustre due à l'hyperhémolyse splénique. *Gazz. Intern. Med. e chirurg.*, 1912.
- * SACQUEPÉE (E.). — Ictères hémolytiques d'origine paludéenne. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **26**, 361-368, 1908.
- VANDEPITTE (J.-M.). — Le facteur Rhésus et sa relation avec la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **4**, 503, 1949.
- YORKE (W.). — Auto agglutination of red blood cells in trypanosomiasis. *Ann. Trop. Med.*, **4**, 529-532, 1910.

A. H. ET TUBERCULOSE

- * CAIN. — Recherche sur l'anémie des tuberculeux. Thèse, Paris, 1914.
- * CHALIER (J.). — De l'hémolyse chez les tuberculeux. Journ. de Méd. de Lyon, **1**, 175-178, 1920.
- * DUFOURT (A.). — Les hémolysines naturelles des sérums normaux et pathologiques. Maloine, édit., Thèse, Lyon, 1912.
- * DUFOURT (A.) et GATE. — Pouvoir hémolytique des bacilles acido-résistants. Journ. de Phys. et de Path. Gén., **14**, 554-559, 1912.
- * ENGELBRETH-HOLM (J.). — A study of tuberculosis splenomegaly and splenogenic controlling of the cell emission from the bone marrow. Am. J. Med. Sci., **195**, 32-47, 1938.
- * GIRAUD (G.), CAZAL (P.), BOYER (F.) et MIROUZE (J.). — Anémie hémolytique macrocytaire par tuberculose splénique. Diagnostic par la ponction-biopsie du foie. Splénectomie. Guérison. Le Sang, **21**, 644-647, 1950.
- * GUICHARD (A.). — Anémie hémolytique avec hémoglobinurie (maladie de Marchiafava-Micheli), à propos d'un cas inédit, l'origine tuberculeuse du syndrome, documents anatomo-pathologiques, la néphrite et la myosite hémoglobinurique associées. Lyon Méd., **169**, 42-45 et 65-75, 1943.
- * HEMMELER (G.). — Haemolytic anaemia in tuberculosis of the Spleen. Acta Haemat., **3**, 116, 1950.
- * HEMMELER (G.) et LOB (M.). — Anémie hémolytique par tuberculose de la rate. Le Sang, **21**, 261-263, 1950.
- * LANDOUZY (L.), GOUGEROT (H.) et SALIN (H.). — Bacillo-tuberculose hémolytante. Presse Méd., **20**, 473-474, 1912. - Bull. Acad. Méd., **64**, 192-194, 1912.
- * MACAIGNE et PASTEUR VALLERY-RADOT. — Anémie et hémolysines chez un tuberculeux. Gaz. des Hôp., 1080, 1911.
- * PALIARD (F.) et DECHAUME (J.). — Deux cas d'anémie pernicieuse tuberculeuse. Journ. Méd. de Lyon, **5**, 237-244, 1924.
- * PLAUCHU (M.), REVOL (L.), LEJEUNE (E.) et JOUVENCEAUX (A.). — Anémie hémolytique de l'adulte d'étiologie tuberculeuse possible. Echec de la splénectomie. Amélioration par la Streptomycine. Lyon Méd., **187**, 90-96, 1952.
- * REVOL (L.), BOUCHER (H.) et LEJEUNE (E.). — Syndrome hémolytique avec hémoglobinurie paroxystique et poussées ictériques a frigore, d'étiologie tuberculeuse probable. Lyon Méd., **187**, 81-89, 1952.
- * ROQUE (G.), CHALIER (J.) et NOVE-JOSSERAND. — Anémie hémolytique du type pernicieux avec hémosidérose viscérale chez un tuberculeux. Arch. des Mal. du Cœur, **6**, 23-27, 1913.
- * WEIL (E.), GARDERE (C.) et DUFOURT (A.). — Anémie hémolysinique tuberculeuse. Presse Méd., **20**, 923-924, 1912.

A. H. ET MALADIES INFECTIEUSES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE

- * BERTOLI et BARATTA. — Anémie hémolytique avec hémolyse par le froid. Med. Clin. of North Amer., 628-630, 1951.
- * CAVELTI (P.-A.). — Auto-antibodies in rheumatic fever. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **60**, 379-381, 1945.
- * COOMBS (R.-R.-A.) et STOKER (M.-G.-P.). — Detection of Q-fever antibodies by the antiglobulin sensitization-test. Lancet, **261**, 15-17, 1951.
- * DUPUY (R.), BORNICHE (J.) et BAUFLE (G.-H.). — Ictère hémolytique acquis syphilitique avec anémie intense, guéri par les arsénones. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, **4**, 90-94, 1946.
- * ELLIS (L.-B.), WOLLENMAN (O.-J.) et STETSON (R.-P.). — Autohemagglutinins and hemolysins with hemoglobinuria and acute hemolytic anemia in an illness resembling infectious mononucleosis. Blood, **3**, 419, 1948.
- * FLANDIN (Ch.), BERNARD (J.) et MALLARME (J.). — Ictère hémolytique consécutif à une septicémie double à bacille d'Eberth et à streptocoque. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **17**, 898-904, 1935.

- HALL (B.-D.) et ARCHER (F.-C.). — Anémie hémolytique aiguë associée à la mononucléose infectieuse. *New England J. of Med.*, **249**, 973-976, 1953.
- HILL (N.-P.). — Hémoglobininurie au froid paroxystique syphilitique, causant une réaction de transfusion : réponse à la Pénicilline. *Am. J. of Syphilis*, **35**, 329-333, 1951.
- * SAUVAGE et VINCENT. — *Soc. Obst. et Gynéc. Paris*, 156, 1913.
- SAWITSKY (A.), PAPPS (J.-P.) et WIENER (L.-M.). — Mise en évidence d'anticorps dans l'anémie hémolytique compliquant la mononucléose infectieuse. *Am. J. of Med.*, **8**, 260-262, 1950.
- SPRINGARN (C.-L.), JONES (J.-P.) et OWRUTZKY (B.). — Cold hemagglutinins in infectious mononucleosis. *U. S. Nav. Med. Bull.*, **43**, 717-719, 1944.
- * WAGNER (B.-M.) et KUHN (D.-M.). — Coombs type of antibodies (antiglobulin) in brucellosis. *Am. J. of Clin. Path.*, **25**, 185-189, 1953.

A. H. ET MALADIES A VIRUS

- * AARON (R.-S.). — Hemolytic anemia in viral pneumonia with high cold-agglutinin titer. *Arch. of Int. Med.*, **89**, 293-296, 1952.
- ANTONA. — P.A.P. avec grande auto-hémagglutination, syndrome hémolytique, crise porphyrurique et réaction leucémique. *Riforma Medica*, **15-16**, 181-183, 1947.
- BATTAGLIA (B.). — Hemolytic anemia complicating primary atypical pneumonia with cold isohemagglutinins. *Ann. Int. Med.*, **27**, 469-471, 1947.
- * BENHAMOU (E.). — Les agglutinines froides, à propos de 56 cas observés. *Ann. de Méd.*, **49**, 499, 1948.
- BESTERMAN (E.) et BRIGDEN (W.). — Anémie hémolytique, complication de la pneumonie à virus. *Thorax*, **4**, 134-137, 1949.
- * BORBOÏA (L.) et BARQUET CHEDIAK (A.). — Anémie hémolytique d'étiologie virale (*Revue de la Littérature*). Présentation d'un cas au cours de la convalescence d'une varicelle, avec test de Coombs positif. *Revista Cubana de Pediat.*, **25**, 557-564, 1953.
- * CHAPTAL (J.), CAZAL (P.), JEAN (R.), LOUBATIERES (R.), CAMPO (C.) et RIBSTEIN (M.). — Anémie hémolytique mortelle par auto-anticorps au cours d'un syndrome de réticulite d'origine virale probable chez un nourrisson : action temporaire du traitement cortisonique sur l'hémolyse. Etude histologique. *Soc. de Pédiatrie de la Rég. Proveng.*, Marseille, 6 décembre 1953.
- CLOUGH (M.-C.) et RICHTER (I.-M.). — A study of an auto-agglutinin occurring in a human serum. *Bull. John Hopkins Hosp.*, **29**, 86-93, 1918.
- COLMERS (R.-A.) et SNAVELY (J.-G.). — Acute hemolytic anaemia in primary atypical pneumonia produced by exposure and chilling. *New Engl. J. Med.*, **237**, 505, 1947.
- * CORELLI (F.) et RUGGERI (P.). — Demonstration of Auto-antibodies (by Coombs' Test) in Acute hemolytic anemia in the course of virus Pneumonia. *Il Policlinico*, **57**, 1229-1256, 1950.
- * EYQUEM (A.). — Les agglutinines froides. Leur signification clinique. Leur importance biologique dans les pneumonies atypiques primitives à virus. *Sem. des Hôp. Paris*, **26**, 2523-2531, 1950.
- * EYQUEM (A.) et DAUSSET (J.). — Recherche des propriétés inhibitrices de l'agglutination par le virus de la maladie de Newcastle dans le sérum de malades atteints d'anémie hémolytique acquise et d'autres syndromes hémolytiques. *Ann. Inst. Pasteur*, **83**, 407-408, 1952.
- FINLAND (M.), PETERSON (O.-L.), ALLEN (H.-E.), SAMPER (B.-A.) et BARNES (M.-W.). — Cold isohemagglutinins in primary atypical pneumonia of unknown etiology with a note on the occurrence of hemolytic anemia in these cases. *J. Clin. Invest.*, **24**, 458-473, 1945.
- * FRANÇOIS (R.). — Pneumonies à virus et pneumonie primitive atypique. Thèse, Lyon, 1950.
- GINSBERG (H.). — Acute hemolytic anemia with atypical pneumonia associated with high titre of cold agglutinins. *New Engl. J. Med.*, **234**, 826-829, 1946.

- HORSTMANN (P.) et TATLOCK (H.). — Cold agglutinins. A diagnosis aid in certain types of primary atypical pneumonia. J.A.M.A., **122**, 369-370, 1943.
- * JOSSA (R.) et LECOMTE (J.). — Etude immunologique d'un ictère hémolytique associé à une pneumonie atypique. Acta clinica Belgica, **5**, 548-549, 1953.
- * LAROCHE (C.), MILLIEZ (P.), DREYFUS (B.), DAUSSET (J.) et LEPRAT (J.). — Ictère hémolytique aigu post-grippal. Soc. Méd. Hôp. Paris, Séance du 25 mai 1951.
- * MOOLTEN (S.-E.) et CLARK (E.). — The red blood cell as a vehicle of virus transport. I. - Isolation and identification of Blood-Borne viruses. — II. - Role of Blood-Borne Viruses in Autohemagglutination and in hemolytic anemia. Trans. N. Y. Acad. Sc., **14**, 232, 1952.
- MOOLTEN (S.-E.), CLARK (E.), GLASSER (B.-F.), KATZ (E.) et MILLER (B.-S.). — Blood stream invasion by Newcastle disease virus associated with hemolytic anemia and encephalopathy. Report of three cases. Amer. J. Med., **14**, 294-306, 1953.
- * NEELY (F.-L.), BARIA (W.-H.), SMITH (C.) et STONE (C.-F.). — Primary atypical pneumonia with high titer of cold hemagglutinins hemolytic anemia and false positive Donath-Landsteiner test. J. Lab. and Clin. Med., **37**, 382-387, 1951.
- PETERSON (O.), HAM (T.-H.) et FINLAND (M.). — Cold agglutinins (Auto-hemagglutinins) in primary atypical pneumonia. Science, **97**, 167, 1943.
- PLATT. — Cold isohemagglutinins. Their association with hemolytic anemia and multiple thrombosis in primary atypical pneumonia. Amer. J. Clin. Path., **15**, 202-209, 1945.
- REISNER (E.) et KALKSTEIN (M.). — Auto-hemolysin anemia with auto-agglutination, improvement after splenectomy. Am. J. Med. Sc., **203**, 313-322, 1942.
- * SEDALLIAN (P.) et FAVRE-GILLY (J.). — La pneumonie primitive atypique et la notion d'agglutinines froides. Lyon Méd., **175**, 273-284 et 289-298, 1946.
- SPRINGARN et CLIFFORD (L.). — Cold hemagglutination in primary atypical pneumonia and other common infections. Arch. Int. Med., **76**, 75-87, 1945.
- * WIENER (A.-S.), SAMWICK (A.-A.), MORRISON (M.) et LOEWE (L.). — Acquired hemolytic anemia. Am. Journ. clin. Path., **22**, 301-313, 1952.

A. H. TOXIQUES

- * ABELSON (S.-M.) et HENDERSON (A.-T.). — Moth Ball Poisoning. U. S. Arm. Forces Med. J., **2**, 491.
- * ANDRE (R.) et DREYFUS (B.). — Anémie hémolytique grave associée à un purpura hémorragique thrombopénique. Rôle probable du benzol. Transfusion massive. Splénectomie. Guérison. Le Sang, **22**, 57-65, 1951.
- * ANTOPOL (W.), APPLEBAUM (I.) et GOLDMAN (L.). — Two cases of acute hemolytic anemia with auto-agglutination following sulfanilamide therapy. J. Am. Med. Ass., **113**, 488-489, 1939.
- BOURNE. — Lancet, 1126, 1949.
- BRAIER (L.) et FRANCONI (M.). — Phénomènes hémolytiques dus au benzène et à ses homologues. Soc. Franç. d'Hématol., 16 février 1950.
- * CATTAN (R.), CORCOS (A.) et COHEN (H.). — Anémie aiguë érythroblastique. Intolérance familiale aux sulfamides. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 50, 1945.
- * CHRISTIAENS (L.) et GOUEMAND (M.). — Nouveau cas d'anémie hémolytique, grave à la suite de l'ingestion de P.A.S. soluble. Soc. de Pédiatrie, Séance du 18 mars 1952.
- * CORCOS (A.). — Hémoglobininurie gravissime après absorption de sulfadiazine et de P.A.S. ascorbique, guérie par transfusion. Le Sang, **23**, 445-447, 1952.
- * DAMESHEK (W.). — Cold hemagglutinins in acute hemolytic reactions in association with sulfonamide medication and infection. J.A.M.A., **123**, 77-80, 1943.
- * GINGOLD et COMSA. — Anémie hémolytique grave avec tableau leucémoïde, consécutive à une angine traitée par divers agents chimiques. Considérations pathogéniques. Le Sang, **10**, 517-527, 1939.

- * GUEZ (J.). — Anémie hémolytique aiguë avec hémoglobinurie due à l'association de P.A.S. ascorbique et d'un traitement, à la Streptomycine chez un enfant atteint d'abcès froid tuberculeux, consécutif à une injection de sérum humain. *Le Sang*, **23**, 363-369, 1952.
- * GUINAND-DONIOL (J.) et GAUTHIER (A.). — Anémies hémolytiques aiguës par administration de trop fortes doses de phényl-semicarbazide (Cryogénine) chez l'enfant. *Praxis* (Berne), **40**, 299-318, 1951.
- * HARRISON (T.-A.). — Haemolytic anaemia associated with the use of cryogenine. *Lancet*, **2**, 127, 1951.
- * HARVEY (A.-M.) et JANEWAY (C.-A.). — The development of acute hemolytic anemia during the administration of sulfanilamide (para-aminobenzene-sulfonamide). *J.A.M.A.*, **109**, 12-16, 1937.
- * HOCKWALD (R.-S.), ARNOLD (J.), CLAYMAN (C.-B.) et ALVING (A.-S.). — Toxicity of primaquine in Negroes. *J.A.M.A.*, **149**, 1568-1570, 1952.
- * JENNINGS (G.-H.) et SOUTHWELL-SANDER (M.-B.). — Anaemia and agranulocytosis during sulfanilamide therapy. *Lancet*, **233**, 898-901, 1937.
- * JUNG (F.). — Toxic hemolytic anemia. *Act. haematol.*, **3**, 110-111, 1950.
- * KOHN (S.-E.). — *J.A.M.A.*, **109**, 1005-1006, 1937.
- * KOLETSKY (S.). — Fatal hemolytic anemia following the administration of sulfanilamide. *J.A.M.A.*, **113**, 291-294, 1939.
- * LANDAU (A.) et HELD (J.). — Remarques sur l'ictère hémolytique transitoire produit expérimentalement chez l'homme et sur la valeur médicamenteuse de la phénylhydrazine. *Arch. des Mal. de l'App. dig. et de la Nutr.*, **17**, 384-393, 1927.
- * LUST (M.). — Severe acute hemolytic anemia following ingestion of special P.A.S. acid solution. *Scapell, Bruxelles*, **106**, 287-308, 1953.
- * MACKELL (J.-V.), RIEDERS (F.), BRIEGER (H.) et BAUER (E.-L.). — Anémie hémolytique aiguë due à l'ingestion de boules de naphthaline. *Pediatrics*, Springfield, **7**, 722-728, 1951.
- MARIE (J.), FABIANI (P.), SERINGE (P.), SALET (J.) et coll. — Anémie hémolytique aiguë du nourrisson déterminée par l'administration de phényl-semicarbazide. *Arch. Franç. Pédiatr.*, **7**, 621-624, 1950.
- * SEMELAIGNE, HUREZ, LEVESQUE, FIESSINGER/ — Anémie hémolytique aiguë chez deux enfants traités par le P.A.S. ascorbique soluble. *Sem. des Hôp. de Paris*, **26**, 3021, 1950.
- * TONDILU. — Deux cas d'anémie hémolytique aiguë par une solution de P.A.S. par voie buccale. *Il Policlinico*, **58**, 1063-1066, 1951.
- * WOOD (W.-B.). — Anemia during sulfanilamide therapy. *J.A.M.A.*, **111**, 1938.
- * ZUELZER (W.-W.) and APT (L.). — Acute hemolytic anemia due to naphthalene poisoning. A clinical and experimental study. *J.A.M.A.*, **141**, 185-190, 1949.

A. H. ET HEMOPATHIES (HODGKIN, LYMPHOSARCOME, LEUCEMIE, BIERMER, Etc.)

- BROWN (G.-M.), ELIOTT (S.-M.) et YOUNG (W.-A.). — The haemolytic factor in the anaemia of lymphatic leukaemia. *J. Clin. Invest.*, **30**, 130, 1951.
- * CARNOT, CAROLI et BUSSON. — La myélose hépato-splénique aleucémique. Son diagnostic par ponction de rate. *Paris Méd.*, **449**, 1935.
- * CASTLE (W.-B.). — Present status of the etiology of pernicious anemia. *Ann. of Int. Med.*, **34**, 1093-1106, 1951.
- * CHABROL (E.), KLOTZ (B.) et SALLET (J.). — Les frontières de l'ictère hémolytique avec grosse rate. Ses formes lymphomateuses. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **27**, 1410-1420, 1935.
- * CHAUFFARD (A.) et Mlle BENARD. — Anémie pernicieuse ictérogène déterminée par une leucémie myéloïde aiguë. *Presse Méd.*, **37**, 361-363, 1919.
- CLEMAN (M.) et COLLIER (W.). — Anémie hémolytique associée à la métaplasie myéloïde de la rate. Un cas traité par splénectomie. *Arch. of Int. Med.*, **89**, 431-435, 1952.

- * CRAIG (A.-B.), WATERHOUSE (C.) et YOUNG (L.-E.). — Maladie hémolytique avec auto-anticorps et cryoglobulinémie associée à la leucémie lymphocytaire. Etudes hématologiques et métaboliques. *Am. J. Med.*, **13**, 793-804, 1952.
- EVANS et DOAN. — Crises hémolytiques d'origine hypersplénique au cours du lymphome de Brill-Symmers. *Proc. of the third int. Congr. of the Int. Soc. of Hematol.* New-York, Grune & Stratton, 102, 1951.
- * FIESSINGER (N.) et MARIE (P.-L.). — A propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **27**, 44-62, 1909.
- * HENI (F.) et BLESSING (K.). — Pan- et auto-agglutination des cellules sanguines lavées d'un malade atteint d'une anémie hémolytique acquise et inhibition de l'agglutination par l'albumine plasmatique. *Acta. Haematol.*, **8**, 232-245, 1952.
- * LANDAU (A.), BAUER (J.) et RUTKIEWICZ (J.). — Anémie grave hyperchrome hémolytique. *Polska Gaz. Lekarska*, **17**, 163-169, 1938.
- * MARCHAL (G.) et DUHAMEL (G.). — L'anémie hémolytique dans les leucémies. *Le Sang*, **21**, 254-261, 1950.
- * MONGES (J.), OLMER (J.) et GASCARD (E.). — Leucémie lymphoïde avec ictère terminée par une hémorragie méningée. *Le Sang*, **6**, 668-673, 1939.
- * PARAF (A.) et DAUSSET (J.). — Les ictères hémolytiques au cours des maladies malignes (leucémies, lymphosarcomatose maligne et cancer). *Sem. des Hôp. Paris*, **28**, 290-308, 1952.
- * RAVAUULT (P.-P.), GIRARD (M.) et JOUD (A.). — Ictère hémolytique aigu à type d'anémie pernicieuse. Echec de la splénectomie. *Lyon Méd.*, **163**, 581-591, 1939.
- * RENDU (G.). — La lymphose. Contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées. Thèse, Lyon, 1954.
- ROSS (J.-F.), CROCKETT (C.-L.) et EMERSON (C.-P.). — The mechanism of anaemia in Leukemia and malignant Lymphoma. *J. Clin. Invest.*, **30**, 668, 1951.
- * SELWYN (J.-G.), ALEXANDER (S.-S.). — Réaction de Coombs au cours de l'anémie pernicieuse. *Brit. Med. J.*, **4706**, 564-565, 1951.
- SULLER (H.-J.). — Anémie hémolytique provoquée par des auto-anticorps lors d'une lympho-granulomatose. *Schweiz. Med. Woch.*, **82**, 1103-1104, 1952.
- * TIXIER et TROISIER (J.). — La forme ictérique de la leucémie myéloïde. *Gaz. des Hôp.*, 171-173, 1910.
- * TUBIANA (M.), KRUH (J.), MATHE (G.), LEPRAT (J.) et BERNARD (J.). — La physio-pathologie de l'anémie des leucoses aiguës. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, Séance du 13 juin 1952.
- * VAQUEZ (H.) et FOY (G.). — Sur deux cas de leucémie myéloïde aiguë. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, **29**, 622-640, 1910.
- VULTERINI (.), MARINOSCI (A.) et MAGALINI (S.). — Etude de la survie des G. R. transfusés chez deux malades atteints de granulome malin et un malade atteint de leucémie lymphoïde chronique. *Il Policlinico*, **60**, 1741-1748, 1953.
- * WILLCOX (D.-R.-C.). — Haemolytic anaemia and reticuloses. *Brit. Med. J.*, **4772**, 1322-1325, 1952.

A. H. ET TUMEURS MALIGNES VISCÉRALES

- AHRENGOT (V.). — Constatations sérologiques dans l'anémie hémolytique avec kyste abdominal renfermant des anticorps. *Nordisk Medicin*, **50**, 1570-1571, 1953.
- * ALLIBONE (E.-C.) et COLLINS (D.-H.). — Symptomatic haemolytic anaemia associated with ovarian teratoma in a child. *J. Clin. Path.*, **4**, 412-420, 1951.
- DUSTIN (P.) et DROCHMANS (P.). — Ictère hémolytique acquis et prolifération néoplasique. Deux cas. *Acta Clinica Belgica*, **7**, 483-496, 1952.
- * JONES et TILLMAN. — *J. Am. M. Ass.*, **128**, 225, 1945.
- * LINDEBOOM (G.-A.). — Rare forms of symptomatic hemolytic anemia. *Acta haematol.*, **4**, 343-350, 1950.
- * LUCEY (H.-C.). — Leuco-erythroblastic anaemia resembling acholuric jaundice. *Lancet*, **237**, 76-78, 1939.

- * ROQUE (G.), CHALIER (J.) et NOVE-JOSSERAND. — Ictère hémolytique acquis. *Prov. Méd.*, **36**, 367, 1909.
- * SINGER (K.) et DAMESHEK (W.). — *Ann. Int. Med.*, **12**, 17, 1941.
- * VACHON (A.), MOREL (P.), RENDU (G.) et POMMATAU (E.). — Cancer gastrique du jeune à type d'anémie hémolytique aiguë. *Lyon Méd.*, **186**, 201-205, 1952.
- * WATSON (C.-J.). — *Ann. Int. Med.*, **12**, 1782, 1939.
- * WEST-WATSON (W.-N.) et YOUNG (C.-J.). — *Brit. Med. J.*, 1305, 1938.

FAVISME - LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX DISSÉMINÉ

- * BRULÉ (M.) et PESTEL (M.). — Intoxication par les fèves et hémoglobinurie. *Presse Méd.*, 241-242, 1943.
- * DUBOIS (L.-E.). — Acquired hemolytic anemia as the presenting syndrom of Lupus erythematosus disseminatus. *Am. Journ. of Med.*, **12**, 197-204, 1952.
- * ETCHEVERRY (M.-A.), REUSSI (C.), CAPALBO (E.-E.) et PENAVLER (J.-A.). — Lupus eritematoso disseminado agudo y anemia hemolitica adquirada con auto-anticuerpos. *Rev. de la Soc. Arg. de Hematol. y Hemot.*, **3**, 234-242, 1951.
- * FRADA (G.). — Sur la pathogénie de l'hémolyse du favisme. *Le Sang*, **21**, 226-229, 1950.
- * GELIN (G.). — Anémie aiguë de Lederer-Brill et favisme. *Le Sang*, **23**, 622-626, 1952.
- * PISCIOTTA (A.-V.), GILIBERTI (J.-J.), GREENWALT (T.-J.) et ENGSTROM (W.-W.). — Acute hemolytic anemia in disseminated lupus erythematosus. *Am. J. of clin. Path.*, **21**, 1139-1144, 1951.
- * SCHWARTZ-TIENE (E.). — Clinical and serological observations of Favism. *Acta Haematol.*, **3**, 112, 1950. - *Le Sang*, **21**, 221-226, 1950.
- * SWUN-DEH DU. — Favism in west China. *Chine Med. J.*, **70**, 17-26, 1952.
- * VULLO (C.). — Recherches sur le pouvoir complémentaire du sérum dans le favisme. *Riv. dell'Inst. Sieroter. Ital.*, **28**, 55-60, 1953.
- * WASSERMAN (E.) et CHAPMAN (R.). — Favism. *Connecticut State Med. Journ.*, **15**, 674-678, 1951.
- * WIENER (A.-S.). — Autoantibody formation and disease. *Brit. Med. J.*, **4671**, 163-164, 1950.

F. — COMPLICATIONS HÉPATO-BILIAIRES ET NEUROLOGIQUES

- * CATTAN (R.), AJURIAGUERRA (J.), CARASSO (R.), DAUSSET (J.) et coll.). — A. H. acquise de l'adulte avec cirrhose atrophique, syndrome nerveux complexe et syndrome de Gougerot-Sjögren. *Sem. Hôp. Paris*, **28**, 801-810, 1952.
- * CATTAN (R.), CARASSO (R.), FRUMUSAN (R.) et Mlle TEYSSEIRE. — Un syndrome nouveau : la cirrhose splénogène avec lithiase pigmentaire. *Sem. Hôp. Paris*, **30**, 244-252, 1954.
- * CATTAN (R.), DAUSSET (J.) et PARIENTE (P.). — Existe-t-il des cirrhoses d'origine sanguine ? *Presse Méd.*, **59**, 1513-1515, 1951.
- * CHABROL (E.). — La part du foie dans les ictères d'origine hémolytique. *Sem. Hôp. Paris*, **25**, 3582-3590, 1952.
- DAL SANTO (G.). — Sur l'apparition de coliques hépatiques au cours de l'ictère hémolytique classique et atypique. *Minerv. Med.*, **44**, 107-111, 1953.
- FARRAR (G.-E.), BURNETT (W.-E.), STEIGMAN (A.-J.). — Hemolytic anemia and hepatic degeneration cured by splenectomy. *Am. J. Med. Sc.*, **200**, 164-172, 1940.
- GALLAIS (P.) et CHARLOPAIN (L.). — Les manifestations neurologiques des syndromes hémolytiques. *Méd. Trop.*, **11**, 61-88, 1951.

- * GIRAUD (G.), CAZAL (P.) et LATOUR. — A propos des syndromes neuro-hémolytiques. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 600-605, 1950.
- * HIJMANS VAN DEN BERGH (A.-A.), KAMERLING (A.-W.). — Un cas de cirrhose hépatique accompagnée d'A. H. et d'une hématinémie massive. Ann. de Méd., **38**, 309-316, 1935.
- HYMAN (G.-A.) et SOUTHWORTH (H.). — Hemolytic anemia associated with liver disease. Am. J. Med. Sc., **221**, 448-456, 1951.
- LESBROS (A.) et BIGONNET (S.). — Manifestations neurologiques ophtalmologiques et otologiques chez un sujet présentant des crises d'hémoglobinurie paroxysmique à frigore et le phénomène de la grande autoagglutination des hématies. Rev. d'Oto-neuro-ophtalmol., **21**, 331-349, 1949.
- * MILLIEZ (P.), LAROCHE (Cl.), DREYFUS (B.), DAUSSET (J.)* et MOREAU (L.). — Maladie neuro-hémolytique apparemment acquise. Présence d'anticorps de type incomplet. Influence des exsanguino-transfusions. Remarquables résultats de la splénectomie sur l'hémolyse et sur les troubles neurologiques. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **17**, 771, 1951.
- * MOUISSET (A.), CHALIER (J.) et NOVE-JOSSERAND (L.). — Contribution à l'étude des ictères hémolytiques acquis. Lyon Méd., **114**, 141-156, 1910.
- PEARCE (R.-M.). — Experimental production of liver necroses by the intravenous injection of hemagglutinins. J. Med. Res., **12**, 329-339, 1904.
- * PORTIER (A.) et MASSONAT (J.). — Epilepsie et syndrome hématologique méditerranéen. Presse Méd., **60**, 395-396, 1952.
- * PORTIER (A.), Mme MUSSINI-MONTELLIER, CABANNES (R.) et MASSONAT (J.). — Les manifestations hépatiques de la thalassémie. Congr. de Transf. Sang, Alger, 1953.
- * PORTIER (A.), MILLE NATTER (S.), GARRE (H.) et MASSONAT (J.). — Thalassémie et syndromes neuro-hémolytiques. Presse Méd., **60**, 725-728, 1952.
- * SANTY (P.) et ENSELME (J.). — Etude d'un calcul d'ictère hémolytique. Lyon Méd., **153**, 569-572, 1934.
- * SARROUY (Ch.) et PORTIER (A.). — Les syndromes neuro-hémolytiques. Le Sang, **21**, 769-782, 1950.
- Bull. Acad. Nat. Méd., **133**, 506, 1950.
- Sem. Hôp. Paris, **26**, 649-653, 1950.
- XIII^e Congrès de Pédiatrie, Alger, 8 mai 1951.

G. — THÉRAPEUTIQUE

ARTICLES GÉNÉRAUX

- * DAMESHEK (W.). — Anémie hémolytique acquise. Physio-pathologie. Considérations sur l'auto-immunisation et le traitement. Revue d'Hématol., **6**, 255-266, 1951.
- * DAMESHEK (W.) et ROSENTHAL (M.-C.). — The treatment of acquired hemolytic anemia. With a note on the relationship of periaarteritis nodosa to hemolytic anemia. Med. clin. of N. Amer., 1423-1440, 1951.
- * DAUSSET (J.). — Les anémies hémolytiques acquises. Presse Méd., **58**, 1168-1169, 1950.
- * DREYFUS (B.), DAUSSET (J.) et VIDAL (G.). — Etude clinique et hématologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. Rev. d'Hématol., **6**, 349-368, 1951.
- * MILLICHAP (J.-G.). — Acquired hemolytic idiopathic anemia. Arch. of dis. in Child., **27**, 222-229, 1952.
- * SACKS (M.-S.), WORKMAN (J.-B.) et JAHN (E.-F.). — Diagnosis and treatment of acquired hemolytic anemia. J.A.M.A., **150**, 1556-1559, 1952.

- * YOUNG (L.-E.), CHRISTIAN (R.-M.) et IZZO (M.-J.). — Some never concepts of congenital, and acquired hemolytic anemias. *M. Clin. North. Amer.*, **35**, 571-586, 1951.

TRANSFUSION - PERFUSION DE SANG COMPLET ET DE GLOBULES LAVÉS EXSANGUINO-TRANSFUSION

- * BINET (L.), TANRET (P.) et BOCHET (M.). — Etude des échanges respiratoires au cours d'une fièvre bilieuse hémoglobininurique avec anurie grave, guérie par exsanguino-transfusion et néphro-péritone. *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, **135**, 151-152, 1951.
- * BOUSSER (J.). — Study on the serology and treatment of a case of Marchiafava-Micheli's syndrome. *Acta haematol.*, **3**, 112, 1950.
- * CATTAN (R.), FRUMUSAN (P.), DAUSSET (J.) et TRELAT (R.). — Ictère hémolytique acquis, traité notamment par deux exsanguino-transfusions. Persistance des stigmates biologiques. Stabilisation clinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **67**, 45-51, 1951.
- * CAZAL (P.). — Les transfusions de globules rouges déplasmatisés. Leur rôle dans le traitement des anémies. *Sem. Hôp. Paris*, 789-792, 1953.
- * DACIE (J.-V.) and FIRTH (A.-C.-D.). — Blood transfusion in Nocturnal haemoglobinuria. *Brit. Med. J.*, **1**, 626-628, 1943.
- DACIE (J.-V.). — Transfusion of saline-washed red cells in P.N.H. (Marchiafava-Micheli Disease). *Clin. Sc.*, **7**, 65-67, 1948.
- * DAUSSET (J.). — A propos des transfusions dans les anémies hémolytiques. *Concours Médical*, 4239-4241, 1952.
- DENYS (P.) et VAN DEN BROUCKE (J.). — Note sur l'anémie hémolytique acquise et la transfusion sanguine. *Acta clinica Belgica*, **4**, 200-202, 1949.
- * JULLIARD (J.) et ESCALLE (L.-J.). — Traitement des fièvres bilieuses hémoglobininuriques par transfusion sanguine. *Presse Méd.*, **54**, 678-680, 1946.
- * KUHN (W.-J.) et BAUERLEIN (T.-C.). — Exchange transfusion in hemolytic anemia complicating disseminated lupus erythematosus. *Arch. of Int. med.*, **92**, 284-292, 1953.
- * PINEY (A.). — Acquired hemolytic anaemia. *Acta Haematol.*, **3**, 112, 1950.
- * — Acquired haemolytic anaemia. *Le Sang*, **21**, 229-231, 1950.
- * RAVINA (A.), DELARUE (J.), MALLARME (J.) et EYQUEM. — L'anémie hémolytique et les difficultés de son traitement. *Ann. de Méd.*, **51**, 655-672, 1950.
- * SCHUBOTHE (H.) et MATTHES (M.). — Die Behandlung der Marchiafava-anämie. Ein Betrage zur Frage der Transfusion « gewaschener Blutkörperchen ». *Deutsch. Mediz. Woch.*, **76**, 1274-1277, 1951.
- * SHARPE (J.-C.) et DAVIS (H.-H.). — Severe reactions following transfusion in hemolytic jaundice. *J.A.M.A.*, **110**, 2053, 1938.

SPLÉNECTOMIE

- * AAS (K.). — Splenic hemolytic anemia: treatment by splenectomy. *Acta chir. Scandin.*, **104**, 111-124, 1952.
- * ALESSANDRI (H.), ETCHEVERRY (E.), NIJAMKIN (A.) et GUZMAN (C.). — Résultats proches et éloignés de la splénectomie dans quelques splénomégalias. *Sem. Hôp. Paris*, 3206, 1950.
- * ANDERSSON (N.). — A splenectomized case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Med. Scandinav.*, **143**, 197-206, 1952.
- * BABONNEIX. — De la splénectomie dans le traitement de l'ictère hémolytique. *Gaz. des Hôp.*, 722-724, 1936.
- * BANTI (G.). — Splénomégalie hémolytique. *Sem. Méd.*, **31**, 265-268, 1912.
- * BENARD (H.). — La splénectomie dans les ictère par hyperhémolyse. *Revue Méd. Franç.*, **3**, 38-40, 1943.

- CHOURAQUI (C.-L.). — Hypersplénisme et splénectomie. Thèse, 583, dact., 76 pp. Bibl. Paris, 1951.
- * CREMER (J.). — Splenopathic marrow inhibition in haemolytic anaemia. *Act. haemat.*, **3**, 115, 1950.
- * — Die splenopatische Markhemmung bei hämolytischen Anämien. *Le Sang*, **21**, 271-277, 1950.
- DAMESHEK (W.) et ESTREEN. — The Spleen and Hypersplenism. New-York, 1948.
- * DEBRAY (J.). — L'hypersplénisme. *France Médicale*, **8**, 13-17, 1950.
- * EVANS (R.-S.) and DUANE (R.). — Hemolytic anemia: recent advances in diagnosis and treatment. *California Med.*, **70**, 244-251, 1949.
- * FIESSINGER (N.) et BRODIN (P.). — La splénectomie dans les processus hémolytiques. *Presse Méd.*, **86**, 1297-1298, 1927.
- * FISCHER (J.-H.), STUART (C.) et DAMESHEK (W.). — La splénomégalie dans la leucémie et le leucosarcome. *New England J. of Med.*, **246**, 477-484, 1952.
- * GREGOIRE (R.). — Le traitement chirurgical de l'ictère hémolytique et ses résultats. *Presse Méd.*, **97**, 1953-1955, 1936.
- * — L'indication opératoire dans l'ictère hémolytique. *Paris Méd.*, 449-451, 1938.
- * GREGOIRE (R.) et SANTY (P.). — Traitement chirurgical des maladies du sang. Congrès de Chirurgie Paris, 1932, 33-70.
- * HAGEN (P.-S.) et WATSON (C.-J.). — Hypersplenism and hemolytic leukemia. Results of splenectomy. Third Intern. Congress Cambridge, 95-98, 1950.
- * HOGEMAN (O.). — Hyperhemolysis of non splenic origin. *Act. Med. Scand.*, **144**, 247-262, 1953.
- * JONSSON (U.), HANSEN-PRUSS (O.-C.) and RUNDLES (R.-W.). — Hemolytic anemia in myelogenous leukemia with splenectomy. *Blood*, **5**, 920-924, 1950.
- * KRACKE (R.-R.), RISER (W.-H.). — The problem of hypersplenism. *J.A.M.A.*, **141**, 1132-1139, 1949.
- MAYO (W.-J.). — 500 splénectomies avec références spéciales à la mortalité et résultats. *Amer. Surgery Ass.*, **46**, 89, 1928.
- MICHEL (F.). — Effetti immediati della splenectomia in un caso di iterro splenomegalico acquisito tipo Hayem-Widal. *La Clin. Med. Ital.*, **44**, 1911.
- PATEL (M.). — Chirurgie de la rate. Congr. int. de Chir., Rome, 1926.
- * SCOTT (R.-B.). — La rate et la splénectomie. *Brit. Med. J.*, **4615**, 1063-1069, 1949.
- * WALDENSTROM (J.). — The long term prognosis of acquired hemolytic anemia. *Acta Haemat.*, **3**, 114, 1950.
- WELCH (S.-C.) and DAMESHEK (W.). — Splenectomy in Blood dyscrasias. *New Engl. J. Med.*, **242**, 601-606, 1950.
- * ZOLLINGER (R.-M.), MARTIN (M.-M.), WILLIAMS (R.-D.). — Surgical aspects of Hypersplenism. *J.A.M.A.*, **149**, 24-29, 1952.

A.C.T.H. ET CORTISONE

- * AITCHISON (J.-D.). — Hemolytic anemia treated by ACTH and splenectomy. *Brit. Med. J.*, **4801**, 78, 1953.
- * ANGELINI (G.) et de LUTTEROTTI (A.). — Anémie hémolytique traitée par A.C.T.H. et Cortisone. IV^e Congrès Europ. d'Hématol. Amsterdam, 1953.
- * BEST (W.-R.), LIMARZI (L.-R.) et PONCHER (H.-G.). — Acquired hemolytic anemia treated with corticotropin. *J.A.M.A.*, **147**, 827-830, 1951.
- BANGHAM (A.-D.). — *Brit. J. exp. Path.*, **32**, 77, 1951.
- * CHRISTOL (D.), EYQUEM (A.), COLVEZ. — Action thérapeutique remarquable de l'A.C.T.H. dans un cas d'ictère hémolytique acquis. *Le Sang*, **23**, 75-80, 1952.
- * CLEARKIN (K.-P.) et al. — Effect of ACTH on clinical and experimental haemolytic anaemia. *Lancet*, **262**, 183-185, 1952.
- * CLOT (M.). — Syndrome de Marchiafava-Micheli traité par l'A.C.T.H. Thèse, Lyon, 1952.
- * CRARY (H.-I.) et BECK (I.-A.). — Idiopathic acquired hemolytic anemia treated by ACTH and Cortisone. *Ann. Int. Med.*, **36**, 1106-1111, 1952.

- * CROIZAT (P.), CLAVEL (Ch.) et GUICHARD (A.). — Anémie et ictère hémolytique gravissime. Splénectomie. Guérison clinique par l'A.C.T.H. et la Cortisone. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 3 mai 1954.
- * DAMESHEK (W.), ROSENTHAL (M.-C.) et SCHWARTZ (L.-I.). — Treatment of acquired hemolytic anemia with ACTH. *New Engl. J. Med.*, **244**, 117-127, 1951.
- * DAUSSET (J.). — L'hormonothérapie des hémopathies malignes et de leurs complications immunologiques par auto-anticorps. *Le Concours Médical*, **75**, 3851-3857, 1953.
- * DAVIDSON (L.-S.-P.), DUTHIE (J.-J.-R.), GIRWOOD (R.-H.) et SINCLAIR (R.-J.-G.). — Clinical trials of ACTH in haemolytic anaemia. *Brit. Med. J.*, **4708**, 657-660, 1951.
- * DAVIDSON (L.-S.-P.), GIRWOOD (R.-H.) et SWAN (H.-T.). — Effect of ACTH and cortisone therapy in blood disorders. *Brit. Med. J.*, **4793**, 1059-1063, 1952.
- * DAVIS (L.-J.), KENNEDY (A.-C.), BAIKIE (A.-G.) et BROWN (A.). — Haemolytic Anaemia of various types treated with ACTH and Cortisone. Report of ten cases including one of acquired type in which erythropoietic arrest occurred during a crisis. *Glasgow Med. J.*, **33**, 263-285, 1952.
- * DE VRIES (J.-A.). — The effect of ACTH on circulating antibody levels. *J. of Immunology*, **65**, 1-7, 1950.
- * ETESS (D.), BASSEN (F.), LITWINS (J.) et SUSSMAN (L.-N.). — Anémie hémolytique acquise traitée avec l'ACTH avant la splénectomie. *Act. haemat.*, **6**, 105-110, 1951.
- FLEURY (D.-C.). — L'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps et son essai thérapeutique par l'A.C.T.H. Thèse, dact., n° 913, Paris, 1951.
- GARDNER (F.-H.), Mc ELFRESH (A.-E.), HARRIS (J.-W.) et DIAMOND (L.-K.). — The effect of ACTH in idiopathic acquired hemolytic anemia as related to the hemolytic mechanisms. *J. Lab. and Clin. Med.*, **37**, 444-457, 1951.
- * GELDERS (M.-H.). — Influence des hormones cortico-surréniennes sur les hémagglutinines humaines. IV^e Congrès Int. de Transf. sang., 284-295, Lisbonne, 1951.
- * GUTIERREZ (E.-S.), PENALVER (J.-A.) et ETCHEVERRY (M.-A.). — Las anemias hemoliticas con auto-anticorps. ACTH y Cortisona. *Rev. de la Soc. d'Arg. de Hematol. y Hemother.*, **3**, 243-248, 1951.
- * HANSEN (K.-B.). — Anémie hémolytique et A.C.T.H. *Nordisk Med. Stockholm*, **47**, 281-283, 1952.
- * HANSEN (K.-B.) et ANDERSEN (J.). — Les modifications hématologiques dans l'anémie hémolytique traitée par l'A.C.T.H. *Blood*, **7**, 1210-1216, 1952.
- * HEILMEYER (L.). — A.C.T.H. et Cortisone dans les hémopathies non leucémiques. *Acta haematol.*, **7**, 206-216, 1952.
- HERBERT et DE VRIES (J.-A.). — Effet de l'A.C.T.H. sur les leucocytes sanguins et la production des anticorps. *Endocrinology*, **44**, 1949.
- * HERBERT et DE VRIES (J.-A.). — A.C.T.H. et Cortisone en hématologie. *Lancet*, **453**, 1951.
- HOWES (E.-L.), PLOTZ (C.-M.), BLUNT (J.-W.) et RAGAN (C.). — Travaux expérimentaux sur la guérison des plaies opératoires sous Cortisone. *Surgery*, **28**, 177, 1950.
- JOHNSTON (L.-M.), CHANDLER (J.-H.). — Use of Cortisone in idiopathic acquired hemolytic icterus. *Americ. practitioner and dig. of treat.*, **3**, 195-196, 1952.
- * KALANT (N.) et CYR (D.-P.). — Treatment of H.P.N. with ACTH. *Blood*, **7**, 607-612, 1952.
- * LANGERON (L.), LIEFOGHE (J.) et CROCCEL (L.). — Anémie hémolytique acquise. Echec de la Cortisone. Action de la splénectomie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, **67**, 488, 1951.
- * LETMAN (H.). — ACTH and Cortisone in the treatment of acquired hemolytic anemia. Report of 4 cases. *Act. med. Scand.*, **146**, 436-447, 1953.
- * MALLARME (J.). — L'A.C.T.H. et la Cortisone dans le traitement de l'anémie hémolytique acquise et de l'hypersplénisme. *Bull. Méd.*, **11**, 265, 1952.

- * MALLARME (J.), MARTIN, EYQUEM (A.) et FLEURY (D.-C.). — Le traitement de l'ictère hémolytique acquis par l'A.C.T.H., son action contre les auto-anticorps. *Le Sang*, **22**, 580-583, 1951.
- * MEYER (J.-F.). — Idiopathic acquired hemolytic anemia in an infant: succesful treatment with ACTH. *Amer. J. Dis. Childr.*, **82**, 721-725, 1951.
- * MEYERS (M.-C.), MILLERS (S.), LINMAN (J.-W.) et BETHELL (F.-H.). — Use of ACTH and Cortisone in idiopathic thrombocytopenic purpura and idopathic acquired hemolytic anemia. *Ann. of Int. Med.*, **37**, 352-362, 1952.
- * MIRICH (G.-S.). — The effects of ACTH and Cortisone on Antibodies in Human beings. *Bull. John Hopk. Hosp.*, **88**, 332, 1951.
- * MOULINIER (J.) et SARRAT (P.). — Mécanisme de l'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans les maladies hémolytiques acquises. IV^e Congrès Europ. d'Hématol. Amsterdam, 1953.
- * ROSENTHAL (M.-C.), SPAET (T.-H.), GOLDENBERG (H.), DAMESHEK (W.). — Traitement de l'anémie hémolytique par l'acétate de compound F. *Lancet* **262**, 1135-1140, 1952.
- * SAINT (E.-G.) et GARDNER (H.-J.). — Successful treatment of severe acquired hemolytic anaemia with ACTH. *Med. Journ. of Australia*, **2**, 305-328, 1952.
- * STICKNEY (M.-D.) and MILLS (S.-D.). — Corticotropin and Cortisone in blood diseases in children. *J.A.M.A.*, **150**, 1278-1280, 1953.
- * UNGER (I.-J.). — The effect of ACTH in acquired hemolytic anemia. *Am. J. Clin. Path.*, **21**, 456-459, 1951.

THERAPEUTIQUES DIVERSES

- * BOND (W.-H.), ROHN (R.-J.), DYKE (R.-W.) et FOUTS (P.-J.). — Clinical use of triethylene melamine. Report of 75 cases. *Arch. Int. Med.*, **91**, 602-618, 1953.
 - ERNSTENE (A.-C.) et GARDNER (W.-J.). — The effects of splanchnic nerve resection and sympathetic ganglionectomy in a case of paroxysmal hemoglobinuria. *J. Clin. Invest.*, **14**, 779-805, 1935.
 - * LUCHERINI (T.). — Tentativo di cura dell'ittero emolitico a mezzo del biossido colloidale di torio (Thorotrast). *Il Policlinico, Sez. Prat.*, **34**, 1934.
 - * OULMONT et BOLDIN. — Ictère hémolytique acquis avec hypocholestérinémie. *Presse Méd.*, **50**, 525-526, 1912.
 - * PARISOT (J.) et HEULLY (M.-L.). — Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie ; effet du traitement par la cholestérine. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, **34**, 527-534, 1912.
 - * PIERI (J.) et BENOIT (M.). — Splénomégalie volumineuse avec anémie traitée avec succès par radiothérapie. *Marseille Médical*, **82**, 288, 1945.
 - * STORTI (E.) et VACCARI (F.). — Anticoagulants et hémolyse. IV^e Congrès Europ. d'Hématol. Amsterdam, 1953.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — Historique	15
CHAPITRE II. — Physio-pathogénie de l'hémolyse	21
CHAPITRE III. — Les critères d'hémolyse	33
Critères cliniques	34
Critères chimiques	36
Critères cytologiques	42
Critères immunologiques	57
Critères anatomiques	72
CHAPITRE IV. — Formes cliniques et étiologiques	79
— Les syndromes hémolytiques acquis idiopathiques	80
La maladie de Lederer-Brill	81
L'A. H. subaiguë type Hayem-Widal	82
L'hémoglobinurie paroxystique a frigore	83
La maladie de Marchiafava-Micheli	85
L'A. H. idiopathique avec pancytopenie associée	86
— Les syndromes hémolytiques acquis symptomatiques	87
Infections parasitaires	87
Infections microbiennes	90
Infections virales	92
Intoxications par produits chimiques	95
Intoxications par produits végétaux ou animaux	100
Agents physiques	101
Maladies du sang et du S.R.E.	102
Cancers viscéraux	107
Maladies du tissu collagène	107
CHAPITRE V. — Evolution - Pronostic - Diagnostic	109
Evolution et Pronostic	109
Diagnostic	116
CHAPITRE VI. — Thérapeutique	123
— Bases étiopathogéniques du traitement	123
— Les différents moyens thérapeutiques et leurs résultats	126
Les transfusions de sang	126
La splénectomie	133
La Cortisone et l'A.C.T.H.	140
Les autres thérapeutiques	156
— Conclusions. Les indications thérapeutiques dans l'A. H. A.	158
CHAPITRE VII. — Observations	161
A. H. A. idiopathiques	161
A. H. A. symptomatiques	191
CHAPITRE VIII. — Position actuelle du problème des A. H. A.	217
CONCLUSIONS	221
BIBLIOGRAPHIE	223

